

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

PCT

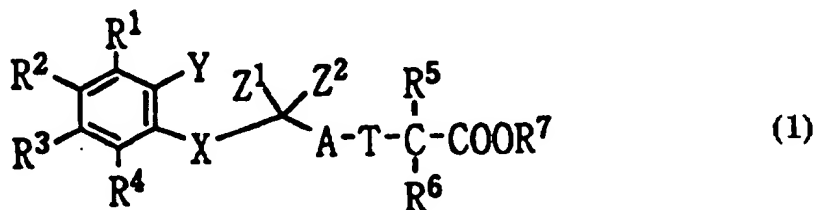
世界知的所有権機関  
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 C07C 59/68, 59/84, 69/612, 323/51, C07D 307/82, A61K 31/19, 31/215, 31/34	A1	(11) 国際公開番号 WO97/15546  (43) 国際公開日 1997年5月1日(01.05.97)
(21) 国際出願番号 PCT/JP96/03056  (22) 国際出願日 1996年10月21日(21.10.96)  (30) 優先権データ 特願平7/279029 1995年10月26日(26.10.95) JP  (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日本新薬株式会社 (NIPPON SHINYAKU CO., LTD.) [JP/JP] 〒601 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 Kyoto, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 青木富義(AOKI, Tomiyoshi) [JP/JP] 〒524 滋賀県守山市播磨田町705-102 Shiga, (JP) 桑原健誌(KUWABARA, Kenji) [JP/JP] 〒520 滋賀県大津市平津二丁目4-20-434 Shiga, (JP)		(81) 指定国 JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title: CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

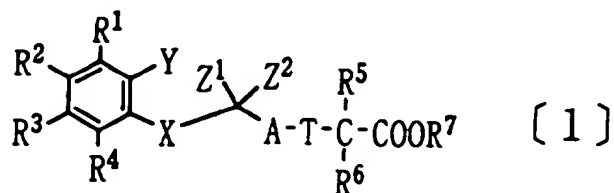
(54) 発明の名称 カルボン酸誘導体及び医薬組成物



## (57) Abstract

Carboxylic acid derivatives of general formula (1); pharmaceutically acceptable salts thereof; and solvates of these (wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> are each independently hydrogen, alkyl, halogeno, hydroxy or alkoxy; R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> are each independently alkyl; R<sup>7</sup> is hydrogen or alkyl; -X- is -O- or -S-; Y is hydrogen, alkyl, halogeno, hydroxy or alkoxy, and Z<sup>1</sup> and Z<sup>2</sup> are each hydrogen, or alternatively Y, Z<sup>1</sup> and Z<sup>2</sup> are joined together to represent -CH=; -A- is >CH-OH, >C=O, >CH-OR<sup>8</sup> or >CH-OCOR<sup>9</sup> wherein R<sup>8</sup> is alkyl and R<sup>9</sup> is alkyl or aryl; and T is alkylene optionally containing a multiple bond or the like). The above compounds are efficacious in preventing and treating arterial sclerosis, ischemic heart diseases, cerebral infarction, post-PTCA restenosis, and so on.

本発明は、次の式〔1〕



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ は同一又は異なって水素、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ又はアルコキシを表す。 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ は同一又は異なってアルキルを表す。 $\text{R}^7$ は水素又はアルキルを表す。

—X—は—O—又は—S—を表す。Yは水素、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ又はアルコキシを表し、 $\text{Z}^1$ 及び $\text{Z}^2$ はそれぞれ水素を表す。または、Y、 $\text{Z}^1$ 及び $\text{Z}^2$ が一緒になって—CH=を表す。

—A—は $>\text{CH}-\text{OH}$ 、 $>\text{C}=\text{O}$ 、 $>\text{CH}-\text{OR}^8$ 又は $>\text{CH}-\text{OCOR}^9$ などを表す。ここで、 $\text{R}^8$ はアルキルを表し、 $\text{R}^9$ はアルキル又はアリールを表す。Tは多重結合を含んでいてもよいアルキレンなどを表す。)で表されるカルボン酸誘導体若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらのいずれかの溶媒和物で構成される。

本発明化合物は、動脈硬化症、虚血性心疾患、脳梗塞及びPTCA術後の再狭窄等の予防及び治療に有効である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AM	アルメニア	ES	スペイン	LS	レソト	SD	スーダン
AN	アンдорラ	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
AU	オーストラリア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
AZ	アゼルバイジャン	GB	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BB	バルバドス	GA	ガボロン	MC	モナコ	SK	スロバキア共和国
BE	ベルギー	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MK	マケドニア	TD	チャド
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	ML	マリ	TG	トゴ
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	TM	トルクメニスタン
BY	ベラルーシ	IE	アイアランド	MW	マラウイ	TR	トルコ
CA	カナダ	IT	イタリア	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CC	中央アフリカ共和国	JP	日本	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CF	コンゴ	KE	ケニア	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CG	コンゴ	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	US	米国
CH	スイス	KR	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
CI	コート・ジボワール	KZ	カザフスタン	PL	ポーランド	VN	ベトナム
CM	カメルーン	LI	リヒテンシュタイン	PT	ポルトガル	YU	ユーゴスラビア
CN	中国	LK	スリランカ	RO	ルーマニア		
CZ	チェコ共和国						
DE	ドイツ						
DK	デンマーク						

## 明 細 書

## カルボン酸誘導体及び医薬組成物

## 技 術 分 野

本発明は、新規なカルボン酸誘導体及びその薬学的に許容される塩、並びにそれらのいずれかの溶媒和物に関する。

## 背 景 技 術

血中総コレステロール（以下TCと略す）とリポ蛋白(a)（以下Lp(a)と略す）は、何れも動脈硬化症の危険因子と考えられている（Circulation, 42, 625(1970); JAMA, 256, 2540(1986); JAMA, 258, 1183(1987)）。

TCに関しては、その血中濃度を低下させることにより、虚血性心疾患の発症率が低下することが確認されている（JAMA, 251, 351(1984); JAMA, 251, 365(1984)）。

Lp(a)はプラスミノーゲンと構造が類似していることから、血中においてフィブリンの分解抑制に関与し、線溶系を阻害すると考えられている（Fibrinolysis, 5, 135(1991)）。また、Lp(a)はプラスミンの産生抑制によりTGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor  $\beta$ ) の活性化を抑制することから、血管平滑筋細胞の増殖を促進することが報告されている（Science, 260, 1655(1993)）。これらのことから、Lp(a)値を低下させる物質は、血栓性および増殖性の血管狭窄を抑制して虚血性心疾患の発症を抑制すると考えられる。また、血中Lp(a)値はTC値を含む他の虚血性心疾患の危険因子との相関がなく、独立した危険因子であることが報告されている（Clin.Chem., 36, 20(1990); "Lipoprotein (a)", 151, Scanu A(ed), New York, Academic

Press(1990))。さらに、TC値あるいはその主要部分である低比重リポ蛋白コレステロール値が高い患者では、高Lp(a)値による冠動脈病変の危険度が増すことが報告されている(Atherosclerosis, 62, 249(1986))。

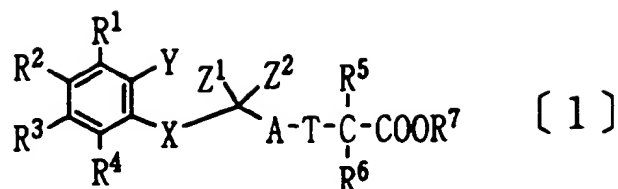
従って、TC低下作用とLp(a)低下作用を併せ持つ化合物は、抗動脈硬化用剤としてより有用であると考えられる。

2,2-ジメチル- $\omega$ -アリールオキシアルカン酸誘導体が血中脂質(コレステロール、トリグリセリド)低下作用を有することが知られている(特公昭47-22567号公報、特開昭62-207236号公報)が、その作用強度は充分ではなかった。また、これらの化合物のLp(a)低下作用については知られていなかった。最近、2,2-ジメチル-5-(2,5-キシリルオキシ)吉草酸(一般名:ゲムフィプロジル)がLp(a)低下作用を示すことが報告された(カニクイザル、Journal of Lipid Research, 36, 1294(1995))が、TC低下作用は充分ではなかった。すなわち、優れたTC低下作用とLp(a)低下作用を併せ持つ2,2-ジメチル- $\omega$ -アリールオキシアルカン酸誘導体は知られていなかった。

## 発 明 の 開 示

本発明は、TC低下作用とLp(a)低下作用を併せ持ち、抗動脈硬化用剤として、より有用な新規化合物を提供することを目的とする。

本発明は、次の式〔1〕で表されるカルボン酸誘導体及びその薬学的に許容される塩、並びにそれらのいずれかの溶媒和物である。本発明化合物は、TC低下作用とLp(a)低下作用を併せ持ち、冠動脈疾患、脳梗塞、高脂血症及び動脈硬化症等の治療及び予防に有用である。



式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ は同一又は異なって水素、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ又はアルコキシを表す。

$\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ は同一又は異なってアルキルを表す。

$\text{R}^7$ は水素又はアルキルを表す。

—X—は—O—又は—S—を表す。

Yは水素、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ又はアルコキシを表し、 $\text{Z}^1$ 及び $\text{Z}^2$ がそれぞれ水素を表すか又はY、 $\text{Z}^1$ 及び $\text{Z}^2$ が一緒になって—CH=を表す。

—A—は $\text{>CH-OH}$ 、 $\text{>C=O}$ 、 $\text{>CH}_2$ 、 $\text{>CH-OR}^8$ 又は $\text{>CH-OCOR}^9$ を表す。ここで、 $\text{R}^8$ はアルキルを表し、 $\text{R}^9$ はアルキル又はアリールを表す。

—T—（左の結合手はAへの結合を表す。以下同様）は、  
 —Q—、 $\text{—CH}_2\text{—O—Q—}$ 又は $\text{—Q—O—}$ を表し、  
 —Q—（左の結合手はA側への結合を表す。以下同様）は、  
 ①— $(\text{CH}_2)_n$ —、②— $(\text{CH}_2)_f\text{—CH=CH—}(\text{CH}_2)_g$ —  
 又は③— $(\text{CH}_2)_h\text{—C}\equiv\text{C—}(\text{CH}_2)_j$ —を表す。

nは1～15の整数を表し、f、g、h、jはそれぞれ0～13の整数を表す。ここで、 $f+g$ は0～13の整数とし、 $h+j$ は0～13の整数とする。

但し、 $\text{R}^2$ がヒドロキシであり、Yが水素であり、—X—が—O—であり、 $\text{Z}^1$ 及び $\text{Z}^2$ が水素であり、—A—が $\text{>CH}_2$ であり、—T—が—Q—であり、—Q—が— $(\text{CH}_2)_n$ —であり、nが1～8の整数

である場合及び

$R^2$ が水素、アルキル又はハロゲンであり、 $-X-$ が $-O-$ であり、 $Z^1$ 及び $Z^2$ が水素であり、 $-A-$ が $>CH_2$ であり、 $-T-$ が $-Q-$ であり、 $-Q-$ が $-(CH_2)_n-$ であり、 $n$ が1～4の整数である場合を除く。

本発明化合物は、文献未記載の新規化合物である。

$R^1 \sim R^9$ 、 $Y$ で示されるアルキルとしては、直鎖又は分枝鎖状の炭素数1～7のもの、例えば、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $sec$ -ブチル、 $tert$ -ブチル、 $n$ -ペンチル、イソペンチル、 $tert$ -ペンチル、 $n$ -ヘキシル、イソヘキシル、 $n$ -ヘプチル、イソヘプチルが挙げられる。

$R^1 \sim R^4$ 、 $Y$ で示されるアルコキシとしては、直鎖又は分枝鎖状の炭素数1～7のもの、例えば、メトキシ、エトキシ、 $n$ -プロポキシ、イソプロポキシ、 $n$ -ブトキシ、イソブトキシ、 $sec$ -ブトキシ、 $tert$ -ブトキシ、 $n$ -ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、 $tert$ -ペンチルオキシ、 $n$ -ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、 $n$ -ヘプチルオキシ、イソヘプチルオキシが挙げられる。

$R^9$ で示されるアリールとしては、炭素数6～10のもの、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルが挙げられる。

$R^1 \sim R^4$ 、 $Y$ で示されるハロゲンとしては、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素が挙げられる。

本発明化合物の中で好ましい化合物は、 $-A-$ が $>CH_2$ 、 $>CH-OH$ 又は $>C=O$ であり、 $-X-$ が $-O-$ であり、 $Z^1$ 及び $Z^2$ が水素であり、 $-T-$ が $-Q-$ であり、 $-Q-$ が $-(CH_2)_n-$

であり、 $n$ が6～10であり、 $R^7$ が水素である化合物が挙げられる。

その中でさらに好ましい化合物は、 $R^1 \sim R^4$ 及び $Y$ が水素、アルキル又はハロゲンであり、 $R^5$ 及び $R^6$ が共にメチルであり、 $-A-$ が $>CH_2$ 、 $>CH-OH$ 又は $>C=O$ であり、 $-X-$ が $-O-$ であり、 $Z^1$ 及び $Z^2$ が水素であり、 $-T-$ が $-Q-$ であり、 $-Q-$ が $-(CH_2)_n-$ であり、 $n$ が6～10であり、 $R^7$ が水素である化合物が挙げられる。

本発明化合物の中で特に好ましい化合物としては、次の化合物が挙げられる。

- (1) 10-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2,2-ジメチル-9-ヒドロキシデカン酸
- (2) 11-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2,2-ジメチル-10-ヒドロキシウンデカン酸
- (3) 12-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2,2-ジメチル-11-ヒドロキシドデカン酸
- (4) 13-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2,2-ジメチル-12-ヒドロキシトリデカン酸
- (5) 14-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2,2-ジメチル-13-ヒドロキシテトラデカン酸
- (6) 12-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2,2-ジメチル-11-オキシドデカン酸
- (7) 11-(4-クロロフェノキシ)-2,2-ジメチル-10-ヒドロキシウンデカン酸
- (8) 12-(4-クロロフェノキシ)-2,2-ジメチル-11-

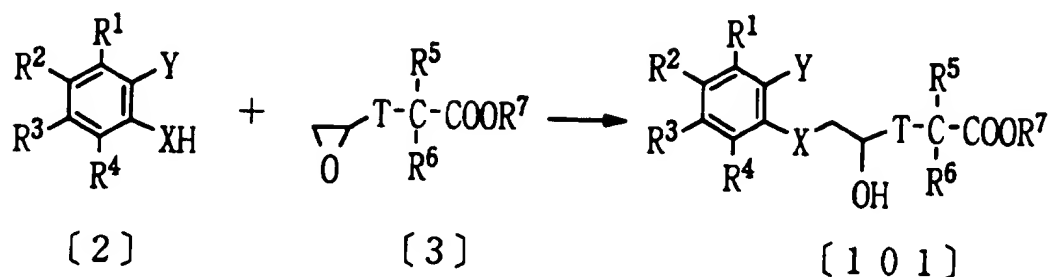


## ヒドロキシドデカン酸

(9) 13-(4-クロロフェノキシ)-2,2-ジメチル-12-ヒドロキシトリデカン酸

本発明化合物〔1〕は、例えば以下に示す方法により製造することができる。

製法1 (−A−が>CH−OHであり、Z<sup>1</sup>及びZ<sup>2</sup>が水素である場合)



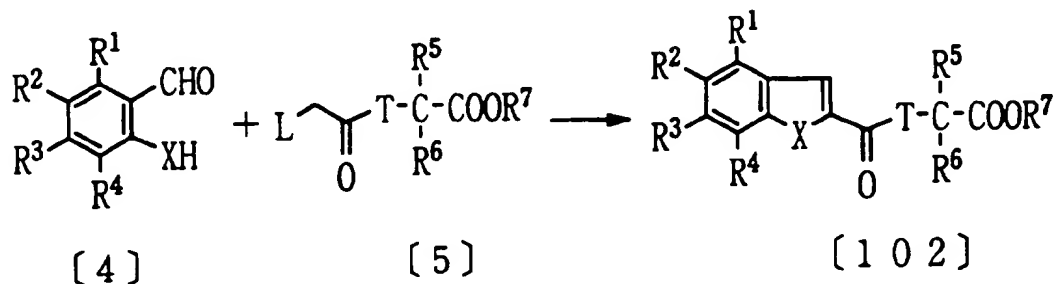
〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、X、Y及びTは前記と同義である。〕

式〔2〕で表されるフェノール又はチオフェノールとエポキシサイド〔3〕とを反応させることにより本発明化合物〔101〕を製造することができる。

本反応は、通常、適当な溶媒（例えば、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）などの極性溶媒、テトラヒドロフラン（THF）、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、クロロホルム、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチルなどのエステル系溶媒、ベンゼン、トルエン、n-ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブチルアルコールなどのアルコール系溶媒又はこれらの混合溶媒）中、塩基（例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、

水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミンなどの有機塩基)の存在下に、 $-20 \sim 150$ ℃で行うことができる。反応時間は、化合物〔2〕及び〔3〕の種類、反応温度によって異なるが、通常、30分～100時間が適当である。化合物〔2〕の使用量は化合物〔3〕に対して1～2.0倍モル量が好ましい。

製法2 (—A—が $>C=O$ であり、Y、Z<sup>1</sup>及びZ<sup>2</sup>が一緒になって—CH=を表す場合)



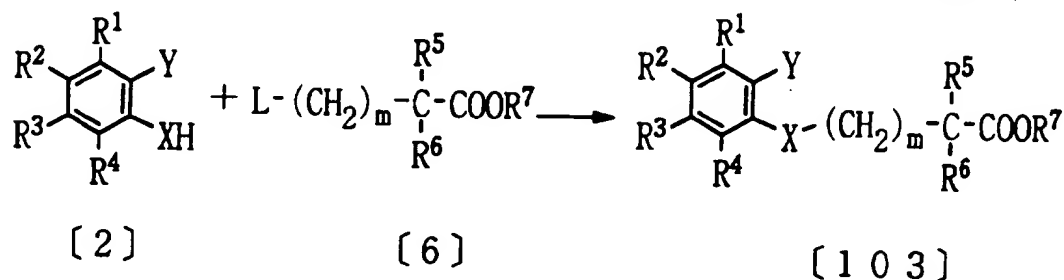
〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、X及びTは前記と同義である。Lはハロゲン（例えば、塩素、臭素又はヨウ素）、p-トルエンスルホニルオキシ、メタンスルホニルオキシなどの脱離基を表す。〕

式〔4〕で表されるo-ホルミルフェノール又はo-ホルミルチオフェノールと化合物〔5〕とを反応させることにより本発明化合物〔102〕を製造することができる。

本反応は、通常、非プロトン性溶媒（例えば、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）などの極性溶媒、テトラヒドロフラン（THF）、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、クロロホルム、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチルなどのエステル系溶媒、ベンゼン、トルエン、

n-ヘキサンなどの炭化水素系溶媒又はこれらの混合溶媒) 中、塩基 (例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミンなどの有機塩基) の存在下に、-20~150℃で行うことができる。反応時間は、化合物〔4〕及び〔5〕の種類、反応温度によって異なるが、通常、30分~24時間が適当である。化合物〔4〕の使用量は化合物〔5〕に対して1~1.2倍モル量が好ましい。

製法3 (—A—が $\text{>CH}_2$ であり、 $Z^1$ 及び $Z^2$ が水素であり、—T—が—Q—であり、—Q—が $-(\text{CH}_2)_n-$ である場合)

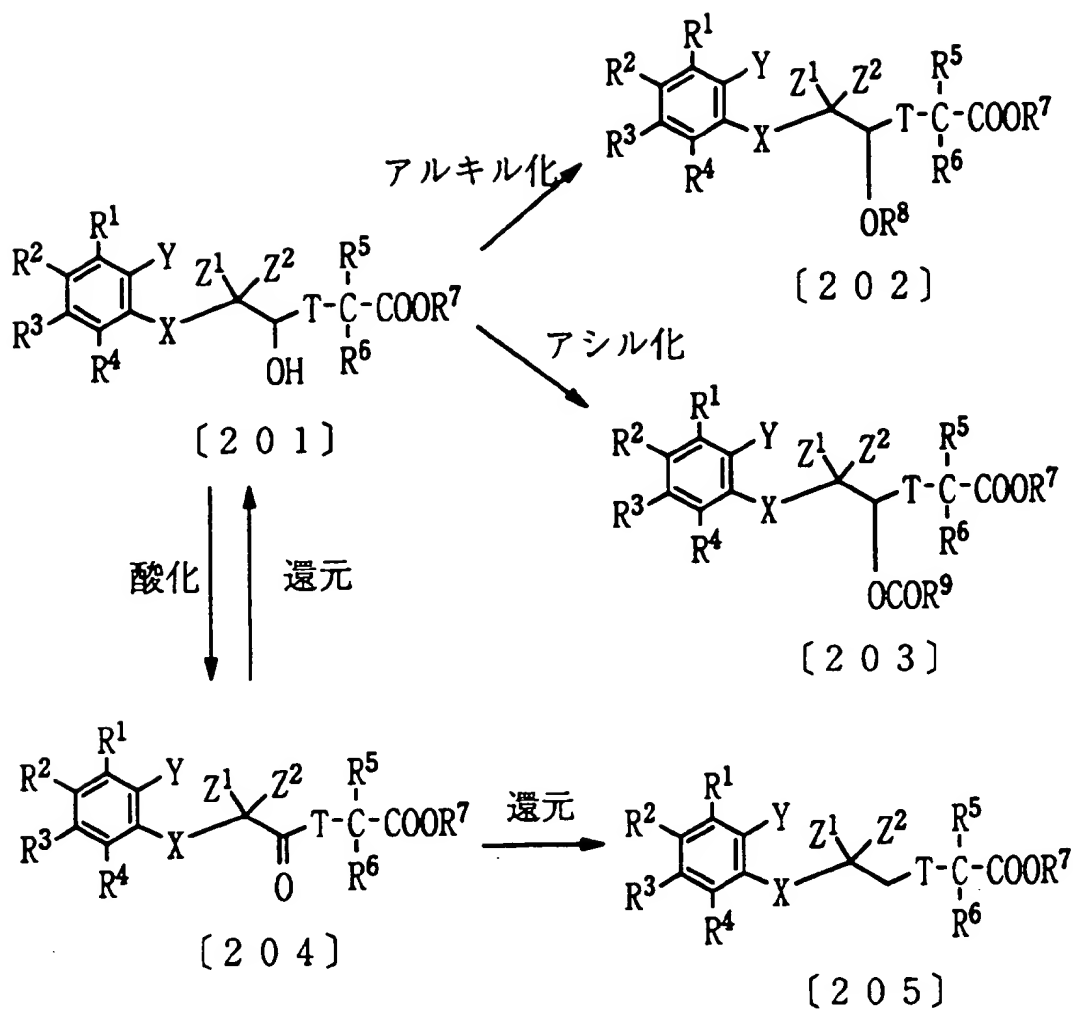


〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、X、Y及びLは前記と同義である。mはn+2の整数 (nは1~15の整数を表す。)を表す。即ち、mは3~17の整数を表す。〕

式〔2〕で表されるフェノール又はチオフェノールと化合物〔6〕とを反応させることにより本発明化合物〔103〕を製造することができる。

本反応は、前記の化合物〔4〕と化合物〔5〕との反応と同様に行うことができる。

本発明化合物の式〔1〕におけるA部分を、例えば以下に示す方法により変換して、他の本発明化合物を製造することができる。



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 及び $T$ は前記と同義である。〕

化合物〔201〕（ヒドロキシ体）は、本発明化合物〔1〕の中で－ $A$ －が $>CH-OH$ の場合である。

化合物〔202〕（アルコキシ体）は、本発明化合物〔1〕の中で－ $A$ －が $>CH-OR^8$ の場合である。

化合物〔203〕（アシルオキシ体）は、本発明化合物〔1〕の中で－ $A$ －が $>CH-OCOR^9$ の場合である。

化合物〔204〕（オキソ体）は、本発明化合物〔1〕の中で－ $A$ －が $>C=O$ の場合である。

化合物〔205〕（デオキシ体）は、本発明化合物〔1〕の中で  
-A-が $\text{>CH}_2$ の場合である。

前記の製法1で得られる化合物〔101〕は、化合物〔201〕  
の中で $Z^1$ 及び $Z^2$ が水素である場合である。

製法2で得られる化合物〔102〕は、化合物〔204〕の中で  
Y、 $Z^1$ 及び $Z^2$ が一緒になって $\text{-CH=}$ を表す場合である。

製法3で得られる化合物〔103〕は、化合物〔205〕の中で  
 $Z^1$ 及び $Z^2$ が水素であり、-T-が-Q-であり、  
-Q-が $\text{-(CH}_2)_n\text{-}$ である場合である。

従って、製法1により化合物〔101〕（ヒドロキシ体）を製造  
した後に、上記変換方法に従ってアルコキシ体、アシルオキシ体、  
オキソ体、デオキシ体を製造することができる。また、製法2によ  
り化合物〔102〕（オキソ体）を製造した後に、この変換方法に  
従ってヒドロキシ体、アルコキシ体、アシルオキシ体、デオキシ体  
を製造することができる。

以下に上記変換方法を詳細に説明する。

式〔201〕で表されるヒドロキシ体をアルキル化剤（例えば、  
ハロゲン化アルキル、p-トルエンスルホン酸アルキル）と反応さ  
せることにより式〔202〕で表されるアルコキシ体を製造するこ  
とができる。

本反応は、通常、非プロトン性溶媒（例えば、アセトニトリル、  
N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）などの極性溶媒、テトラヒド  
ロフラン（THF）、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、ク  
ロロホルム、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、酢酸

メチル、酢酸エチルなどのエステル系溶媒、ベンゼン、トルエン、*n*-ヘキサンなどの炭化水素系溶媒又はこれらの混合溶媒) 中、塩基 (例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミンなどの有機塩基) の存在下に、-20~150℃で行うことができる。反応時間は、化合物〔201〕及びアルキル化剤の種類、反応温度によって異なるが、通常、30分~24時間が適当である。アルキル化剤の使用量は化合物〔201〕に対して 1~1.2 倍モル量が好ましい。

式〔201〕で表されるヒドロキシ体をアシル化剤 (例えば、ハロゲン化アシル、カルボン酸無水物等) と反応させることにより式〔203〕で表されるアシルオキシ体を製造することができる。本反応は、前記の化合物〔201〕とアルキル化剤との反応と同様に行うことができる。

式〔201〕で表されるヒドロキシ体を酸化することにより式〔204〕で表されるオキソ体を製造することができる。酸化剤としては、例えば、酸化クロム(VI)-硫酸(Jones試薬)、クロクロム酸ピリジニウム(PCC)、酸化クロム(VI)-ピリジン錯体、二クロム酸塩-硫酸などを用いることができる。

例えば、酸化クロム(VI)の希硫酸溶液を用いる場合、本反応は、アセトン溶媒中、-20~30℃で行うことができる。反応時間は、化合物〔201〕及び反応温度によって異なるが、通常、5分~12時間が適当である。酸化クロム(VI)の使用量は化合物〔201〕に対して 1~1.2 倍モル量が好ましい。

式〔204〕で表されるオキシ体を還元することにより式〔201〕で表されるヒドロキシ体を製造することができる。還元剤としては、例えば、金属水素錯化合物（水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム等）を用いることができる。R<sup>7</sup>がアルキルの場合には、ジボランを用いることができる。

例えば、水素化ホウ素ナトリウムを用いる場合、本反応は、極性溶媒中（例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド）、-20～100℃で行うことができる。反応時間は、化合物〔204〕及び反応温度によって異なるが、通常、30分～24時間が適当である。水素化ホウ素ナトリウムの使用量は化合物〔201〕に対して、0.25～0.5倍モル量が好ましい。

式〔204〕で表されるオキシ体を還元することにより式〔205〕で表されるデオキシ体を製造することができる。還元剤としては、例えば、p-トシルヒドラジン-金属水素錯化合物（例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム）、亜鉛-塩化水素ガス、ヒドラジン-アルカリ（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム）を用いることができる。

例えば、トシルヒドラジン、水素化シアノホウ素ナトリウムを用いる場合、本反応は、N,N-ジメチルホルムアミド-スルホラン中、トシル酸触媒存在下、80～150℃で行うことができる。反応時間は、化合物〔204〕及び反応温度によって異なるが、通常、30分～24時間が適当である。水素化ホウ素ナトリウムの使用量は化合物〔204〕に対して、0.5～1.0倍モル量が好ましい。

以上の方法によって製造される化合物がエステル ( $R^7$ がアルキル)の場合、所望により加水分解してカルボン酸 ( $R^7$ が水素)に変換することができる。本加水分解反応は、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基の存在下に水、メタノール、エタノール又はそれらの混合溶媒中で通常 0~150 °C、好ましくは20~100 °Cで行うことができる。アルカリの使用量は、エステル 1モルに対して 1~5 モル、好ましくは、 2~3 モルである。

本加水分解反応は、また、塩酸、臭化水素酸、硫酸等の鉱酸の存在下、適当な溶媒 (例えば、含水メタノール、含水エタノール等の含水アルコール、酢酸) 中、室温~80°Cで行うこともできる。酸の使用量は、エステル 1モルに対して 0.1~10モル、好ましくは、0.2~3 モルである。

また、製造した化合物がカルボン酸 ( $R^7$ が水素)の場合、所望によりエステル化してエステル ( $R^7$ がアルキル)に変換することができる。本エステル化反応は、p-トルエンスルホン酸、塩酸、硫酸等の酸の存在下に、大過剰のアルコールを用いるか又はベンゼン若しくはトルエンを溶媒としてDean-Stark水分離器などを用いて、通常 0~150 °C、好ましくは20~100 °C、例えば溶媒の沸点で行うことができる。

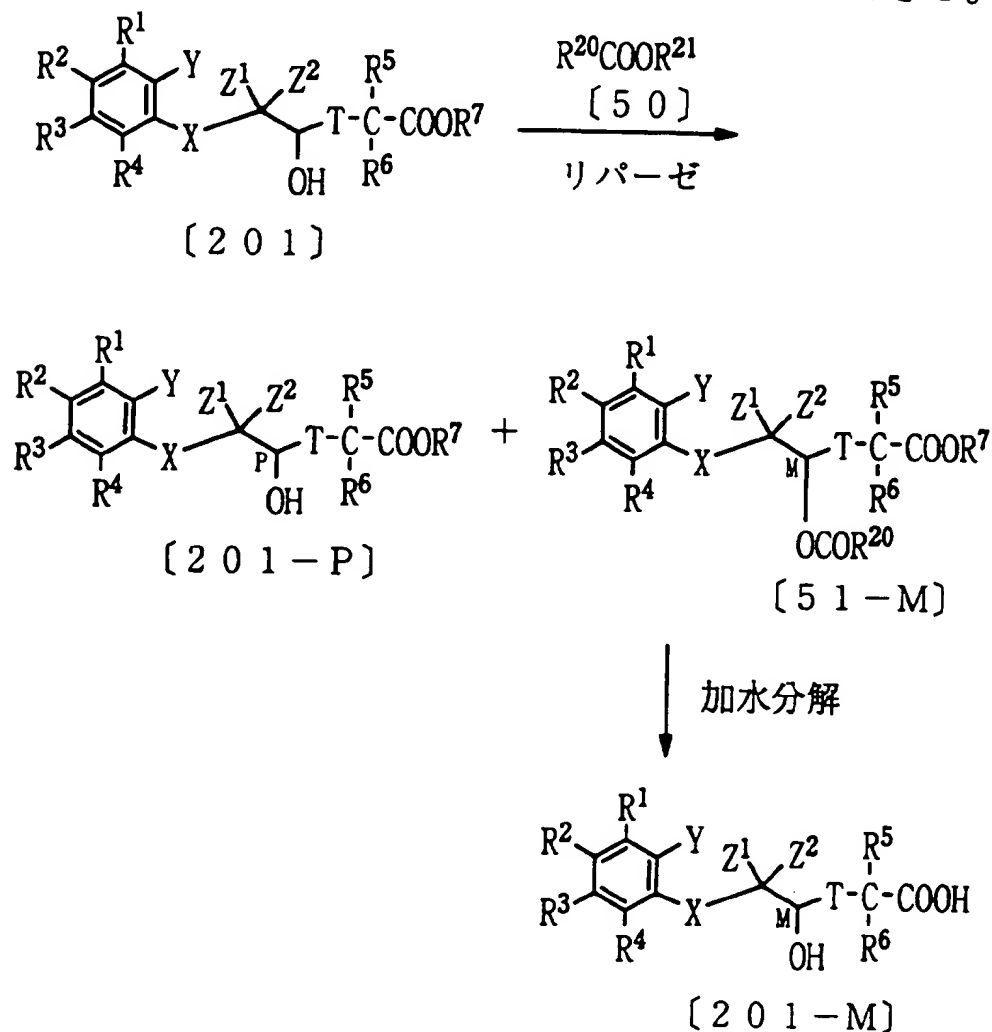
前記の本発明化合物製造において、原料が反応させたくない置換基 (例えば、ヒドロキシ、カルボキシなど) を有する場合には、原料をあらかじめ公知の方法により、ベンジル、アセチル、tert-ブトキシカルボニルなどで保護した後に反応に用いるのが一般的である。反応後に、接触還元、アルカリ処理、酸処理などの公知の方法



により保護基を脱離することができる。

本発明化合物の中で、Aが $>CH-OH$ である化合物又は $R^5$ と $R^6$ が異なる化合物は、不斉炭素を有するため光学活性体が存在するが、各光学活性体及びそれらの混合物も本発明に含まれる。

該光学活性体は、混合物より光学活性体分離用カラム（例えば、ダイセル社製CHIRALCEL OD、CHIRALCEL OF）を用いた液体クロマトグラフィーを使用して得ることができる。  
 $-A-$ が $>CH-OH$ である光学活性体は、W094/24117号公報記載の方法に準じて以下に示す方法により製造することができる。



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 及び $T$ は前記と同義である。 $R^{20}$ は炭素数1～10のアルキルを表し、 $R^{21}$ はハロアルキル（例えば、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2,2-トリクロロエチル）又はアルケニル（例えば、ビニル、イソプロペニル）を表す。 $P$ 及び $M$ は、これらの印が付いた炭素が互いに鏡像関係にある不斉炭素であることを表す。例えば、化合物〔201-P〕と化合物〔201-M〕とは鏡像異性体である。〕

すなわち、化合物〔201〕をリパーゼ存在下に化合物〔50〕と反応させることにより、片方の光学活性体のみを選択的にアシル化させて化合物〔51-M〕を生成させることができる。

化合物〔50〕としては、酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル、酪酸ビニル、酢酸イソプロペニル、プロピオン酸イソプロペニル、酪酸イソプロペニル等のアルケニルエステル類又は酢酸2,2,2-トリフルオロエチル、プロピオン酸2,2,2-トリフルオロエチル、酢酸2,2,2-トリクロロエチル、プロピオン酸2,2,2-トリクロロエチル等のハロアルキルエステル類等の活性なエステル類を用いることができる。

用いる溶媒は化合物〔201〕の種類により異なるが、例えば、アセトニトリル、 $N,N$ -ジメチルホルムアミド等の極性溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等のエーテル系溶媒、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、 $n$ -ヘキサン等の炭化水素系溶媒を挙げることができる。反応温度は、20～40℃で行うことができ

る。反応時間は、化合物〔201〕、化合物〔50〕の種類、反応温度によって異なるが、通常、30分～24時間である。

得られた混合物をカラムクロマトにより、光学活性な化合物〔201-P〕及び化合物〔51-M〕を単離精製することができる。また、単離精製には分別結晶を用いる場合もある。化合物〔51-M〕を前記のように加水分解することにより、化合物〔201-M〕を得ることができる。

カルボキシを有する本発明化合物〔1〕（R<sup>7</sup>が水素）は、公知の方法により薬学的に許容される塩を形成させることができる。塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩及びカルシウム塩などのアルカリ土類金属塩などを挙げることができる。例えば、本発明化合物のアルカリ金属塩は、カルボキシを有する本発明化合物に、好ましくはアルコール系溶媒中で、1当量の水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムなどを加えることにより得ることができる。

本発明化合物のアルカリ土類金属塩は、前記方法により製造したアルカリ金属塩を水、メタノール、エタノール又はそれらの混合溶媒に溶解し、1当量の塩化カルシウムなどを加えることにより得ることができる。

溶媒和物（水和物を含む）は、通常、所望する溶媒和物に対応する溶媒又は対応する溶媒を含む適当な混合溶媒から本発明化合物又はその塩を再結晶することにより得られる場合がある。これらの溶媒和物（水和物を含む）も本発明に含まれる。例えば、本発明化合物の水和物は、本発明化合物を含水アルコールから再結晶すること

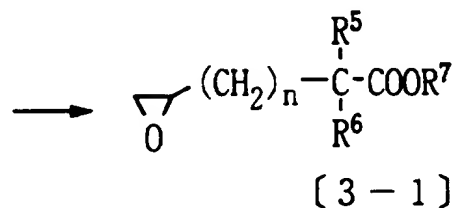
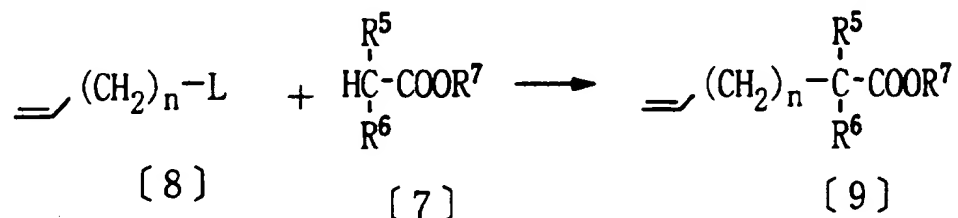
により得られる場合がある。

本発明化合物は、結晶多形をとる場合がある。その結晶多形も本発明に含まれる。

本発明化合物又はその塩は、前記の反応混合物から通常分離精製手段、例えば、抽出、濃縮、中和、濾過、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィーなどの手段を用いることにより単離精製される。

本発明化合物の製造に出発原料として用いられる化合物〔3〕は、例えば以下に示す方法により製造することができる。

1) -T- が -Q- であり、-Q- が -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- の場合。



〔式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、L 及び n は前記と同義である。〕

化合物〔7〕を化合物〔8〕と反応させることにより化合物〔9〕を製造することができる。

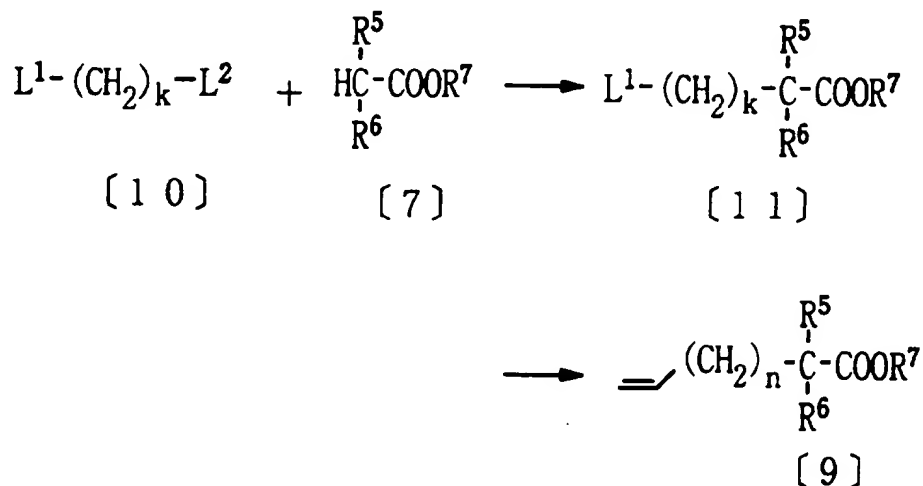
本反応は、通常、製法2に記載した非プロトン性溶媒中、強塩基（例えば、リチウムジイソプロピルアミド（LDA）、n-ブチルリチウム）の存在下に、-80～0℃で行うことができる。反応時間は、化合物〔7〕及び化合物〔8〕の種類、反応温度によって異なる。

るが、通常、30分～24時間が適当である。化合物〔8〕の使用量は化合物〔7〕に対して 1～1.2 倍モル量が好ましい。

化合物〔9〕を有機過酸（例えば、m-クロロ過安息香酸、過安息香酸、過酢酸）と反応させることにより化合物〔3-1〕を製造することができる。

本反応は、通常、適当な溶媒（クロロホルム、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン（THF）、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒など）中、-10～30℃で行うことができる。反応時間は、化合物〔9〕及び有機過酸の種類、反応温度によって異なるが、通常、30分～24時間が適当である。有機過酸の使用量は化合物〔9〕に対して 1～1.2 倍当量が好ましい。

化合物〔9〕は、次のようにしても製造することができる。

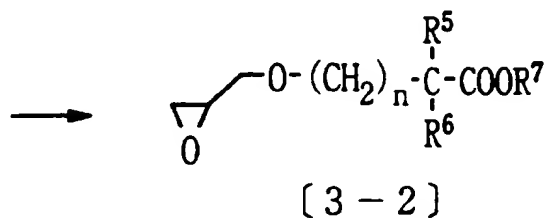
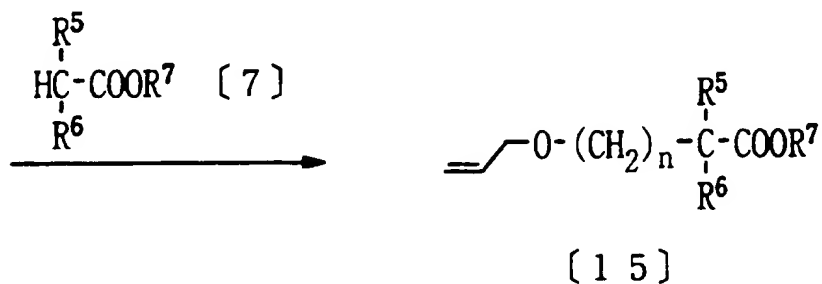
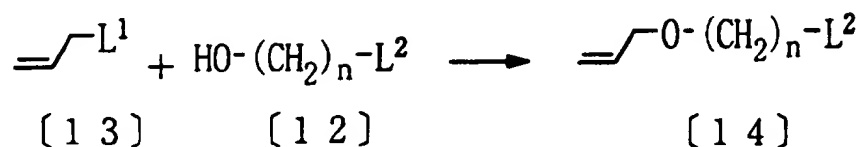


〔式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びnは前記と同義である。L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>はそれぞれハロゲン（例えば、塩素、臭素、ヨウ素）、p-トルエンスルホニルオキシ、メタンスルホニルオキシなどの脱離基を表す。kはn+2の整数（nは1～15の整数を表す。）を表す。即ち、kは3～17の整数を表す。〕

化合物〔7〕を化合物〔10〕と反応させて化合物〔11〕を製造することができる。本反応は、前記の化合物〔7〕と化合物〔8〕との反応と同様にして行うことができる。

化合物〔11〕をヘキサメチルリン酸トリアミド（HMPA）中、120-250℃に加熱することにより、化合物〔9〕を得ることができる。

2) -T- が -CH<sub>2</sub>-O-Q- であり、-Q- が -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- の場合。



〔式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、n、L<sup>1</sup>及びL<sup>2</sup>は前記と同義である。〕

化合物〔12〕を化合物〔13〕と反応させることにより化合物〔14〕を製造することができる。

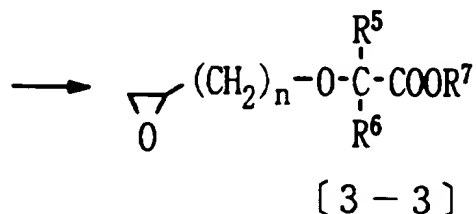
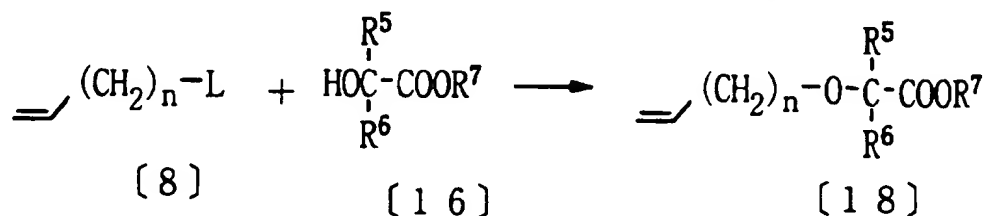
本反応は、通常、製法2に記載した非プロトン性溶媒中、塩基

(例えば、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド (LD A)、ピリジン、トリエチルアミン) の存在下に、 $-70 \sim 100$  °Cで行うことができる。反応時間は、化合物〔12〕及び化合物〔13〕の種類、反応温度によって異なるが、通常、30分～24時間が適当である。化合物〔13〕の使用量は化合物〔12〕に対して 1～1.2 倍モル量が好ましい。

化合物〔7〕を化合物〔14〕と反応させることにより化合物〔15〕を製造することができる。本反応は、前記の化合物〔7〕と化合物〔8〕の反応と同様に行うことができる。

化合物〔15〕を有機過酸と反応させることにより化合物〔3-2〕を製造することができる。本反応は、前記の化合物〔9〕と有機過酸との反応と同様に行うことができる。

3) -T- が -Q-O- であり、-Q- が  $-(CH_2)_n-$  の場合。



〔式中、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、L 及び n は前記と同義である。〕

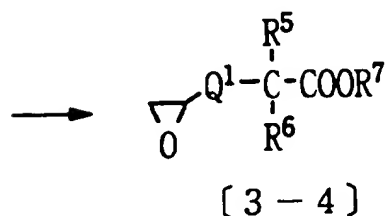
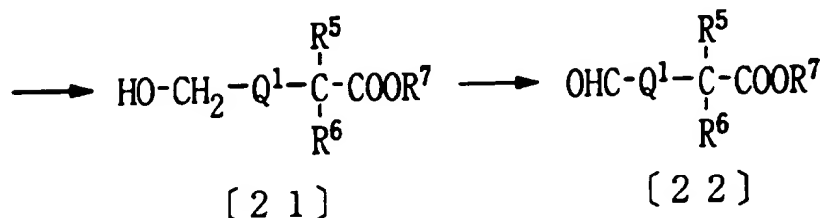
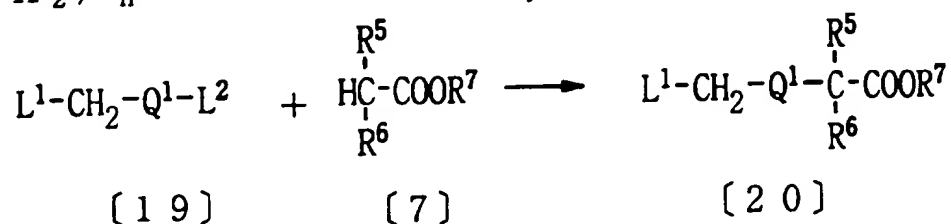
化合物〔16〕を化合物〔8〕と反応させることにより化合物〔18〕を製造することができる。本反応は、前記の化合物〔12〕と化合物〔13〕との反応と同様に行うことができる。

化合物〔18〕を有機過酸と反応させることにより化合物〔3-3〕を製造することができる。本反応は、前記の化合物〔9〕と有機過酸との反応と同様に行うことができる。

4) -T-が-Q-であり、

-Q-が $-(CH_2)_f-CH=CH-(CH_2)_g-$ 又は

$-(CH_2)_h-C\equiv C-(CH_2)_j-$ の場合。



〔式中、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $L^1$ 及び $L^2$ は前記と同義である。〕

- $Q^1$ -は $-(CH_2)_f-CH=CH-(CH_2)_g-$ 又は

$-(CH_2)_h-C\equiv C-(CH_2)_j-$ を表す。 $f$ 、 $g$ 、 $h$ 、 $j$ は前記と同義である。〕

化合物〔7〕を化合物〔19〕と反応させることにより化合物〔20〕を製造することができる。本反応は、前記の化合物〔7〕と化合物〔8〕との反応と同様に行うことができる。



化合物〔20〕をビス（トリブチルスズ）オキシド及び硝酸銀とDMFなどの極性溶媒中、0-40℃で反応させることによりヒドロキシ体〔21〕を製造することができる。

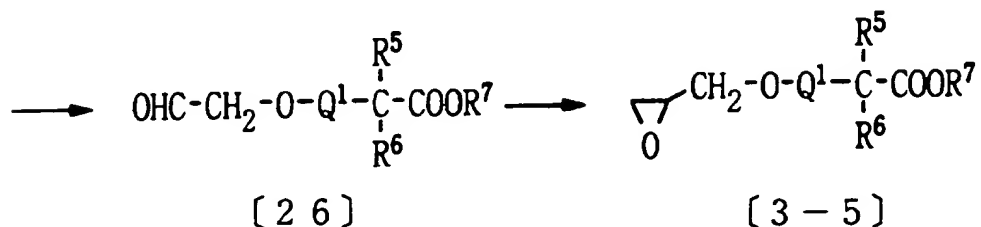
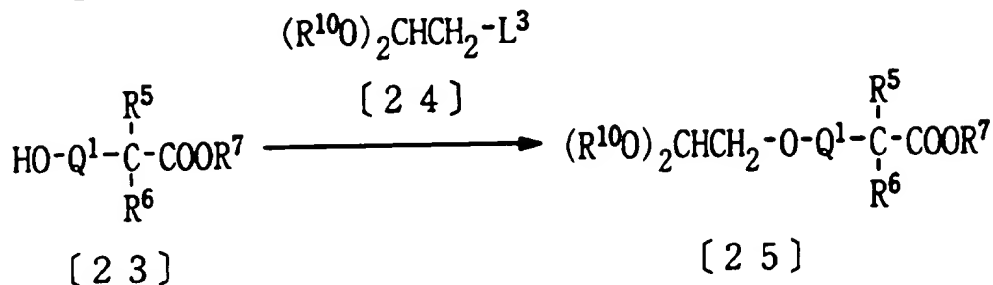
ヒドロキシ体〔21〕を酸化することによりホルミル体〔22〕を製造することができる。酸化剤としては、クロロクロム酸ピリジニウム（PCC）、酸化クロム（VI）-ピリジン錯体、ジメチルスルホキシド（DMSO）-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）などを用いることができる。例えば、酸化クロム（VI）-ピリジン錯体を用いる場合、適当な溶媒中（塩化メチレンなど）、0-25℃で行うことができる。

ホルミル体〔22〕にメチレン単位を付加環化させることにより化合物〔3-4〕を製造することができる。メチレン単位の前駆体としては、ブromoklorometan-リチウム、ヨウ化トリメチルオキソスルホニウム-水素化ナトリウムなどを用いることができる。例えば、ヨウ化トリメチルオキソスルホニウム-水素化ナトリウムを用いる場合、適当な溶媒中（DMSO、THFなど）、20-70℃で行うことができる。

5) -T- が -CH<sub>2</sub>-O-Q- であり、

-Q- が -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>- 又は

-(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>-C≡C-(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>- の場合。



〔式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びQ<sup>1</sup>は前記と同義である。R<sup>10</sup>はアルキルを表し、L<sup>3</sup>はハロゲン（例えば、塩素、臭素、ヨウ素）を表す。〕

化合物〔23〕をジアルキルハロアセタール〔24〕と反応させることにより化合物〔25〕を製造することができる。ジアルキルハロアセタールとしては、ジメチルクロロアセタール、ジエチルブロモアセタールなどを用いることができる。本反応は、前記の化合物〔12〕と化合物〔13〕との反応と同様に行うことができる。

化合物〔25〕をアルコール系溶媒中（メタノール、エタノールなど）中、0-40℃で酸（希塩酸、希硫酸など）処理することによりホルミル体〔26〕を製造することができる。

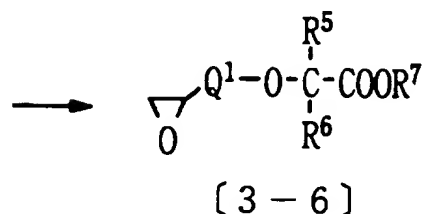
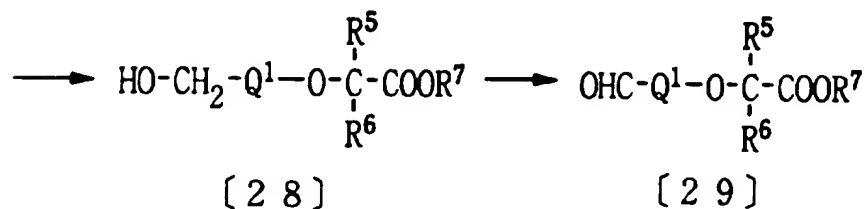
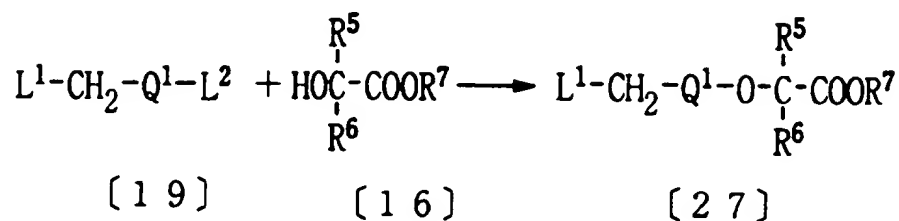
ホルミル体〔26〕にメチレン単位を付加環化させることにより化合物〔3-5〕を製造することができる。本反応は、前記の化合

物〔22〕にメチレン単位を付加環化させる反応と同様に行うことができる。

6) -T- が -Q-O- であり、

-Q- が  $-(CH_2)_f-CH=CH-(CH_2)_g-$  又は

$-(CH_2)_h-C\equiv C-(CH_2)_j-$  の場合。



〔式中、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $Q^1$ 、 $L^1$  及び  $L^2$  は前記と同義である。〕

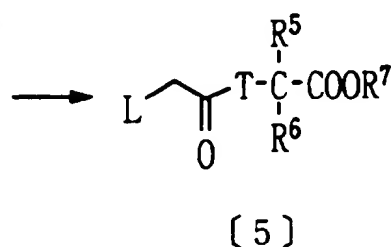
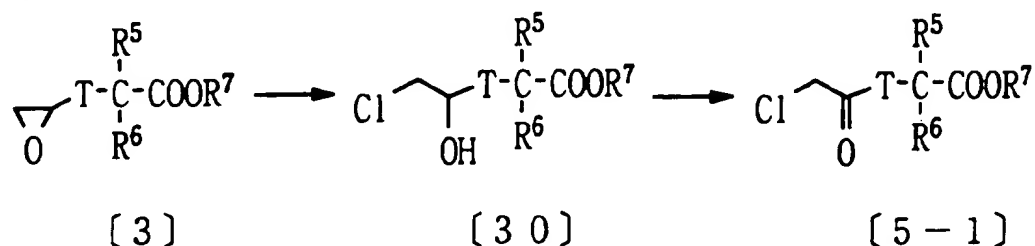
化合物〔16〕を化合物〔19〕と反応させることにより化合物〔27〕を製造することができる。本反応は、前記の化合物〔16〕と化合物〔8〕との反応と同様に行うことができる。

化合物〔27〕をヒドロキシ体〔28〕に変換することができる。本反応は、前記の化合物〔20〕を化合物〔21〕に変換する反応と同様に行うことができる。

ヒドロキシ体〔28〕を酸化することによりホルミル体〔29〕を製造することができる。本反応は、前記の化合物〔21〕を化合物〔22〕に変換する反応と同様に行うことができる。

ホルミル体〔29〕にメチレン単位を付加環化させることにより化合物〔3-6〕を製造することができる。本反応は、前記の化合物〔22〕にメチレン単位を付加環化させる反応と同様に行うことができる。

本発明化合物の製造に出発原料として用いる化合物〔5〕は、例えば以下に示す方法により製造することができる。



〔式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、T及びLは前記と同義である。〕

エポキシイド〔3〕を酸存在下に塩化リチウムと反応させることにより化合物〔30〕を製造することができる。

本反応は、通常、製法2に記載した非プロトン性溶媒中、酸（例えば、酢酸）の存在下に、-20～50℃で行うことができる。反応時間は、化合物〔3〕の種類、反応温度によって異なるが、通常、30分～48時間が適当である。塩化リチウムの使用量は化合物〔3〕に対

して 1～1.2 倍モル量が好ましい。

化合物〔30〕を酸化することにより化合物〔5-1〕を製造することができる。本反応は、前記の化合物〔201〕を化合物〔204〕に変換する反応と同様に行うことができる。

化合物〔5-1〕を臭化カリウム、ヨウ化カリウム、p-トルエンスルホン酸銀、メタンスルホン酸銀などの求核試薬と反応させることにより化合物〔5〕を製造することができる。

本反応は、通常、製法2に記載した非プロトン性溶媒中、0～100℃で行うことができる。反応時間は、化合物〔5-1〕及び求核試薬の種類、反応温度によって異なるが、通常、30分～48時間が適当である。求核試薬の使用量は化合物〔5-1〕に対して 1～1.2 倍モル量が好ましい。

本発明化合物の製造に出発原料として用いられる化合物〔6〕は、前記の化合物〔10〕と化合物〔7〕から化合物〔11〕を製造する反応と同様にして製造することができる。

本発明化合物の製造に出発原料として用いられる化合物〔2〕、化合物〔4〕、化合物〔7〕、化合物〔8〕、化合物〔10〕、化合物〔13〕、化合物〔16〕、化合物〔17〕及び化合物〔19〕は、公知化合物であるか又は公知方法に準じた方法を用いて、例えば後述する参考例に示すようにして製造することができる。

本発明化合物は、高Lp(a)血症又は高コレステロール血症及びこれらを原因とする疾患の治療及び予防に有効である。本発明化合物はLp(a)低下作用及びTC低下作用を併せ持つので、公知化合物と比較して特に優れた動脈硬化症治療剤になると期待される。また、本

発明化合物は血中高比重リポ蛋白コレステロール上昇作用をも有している。さらに、本発明化合物（例えば、実施例 8、実施例 10、実施例 12、実施例 20、実施例 22、実施例 24、実施例 33、実施例 34、実施例 48、実施例 59、実施例 61 の化合物）の急性毒性（例えば、雄性マウスにおける）は有効量に比べて充分低い。これらのことから、本発明化合物及び本発明医薬組成物は、高脂血症に起因する動脈硬化症の治療及び予防に有効であるほか、例えば、心筋梗塞、経皮的冠動脈血管形成術（P T C A ; Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty）処理後の再閉塞を含む冠動脈疾患、冠動脈疾患を原因とする狭心症及び虚血性心疾患、皮質枝梗塞及び穿通枝梗塞を含む脳梗塞、血栓及びこれを原因とする動脈硬化症等の治療にも適用することができる。

本発明化合物を医薬として投与する場合、本発明化合物は、そのまま又は医薬的に許容される無毒性かつ不活性の担体中に、例えば 0.1～99.5%、好ましくは 0.5～90% 含有する医薬組成物として、人を含む動物に投与される。

担体としては、固形、半固形又は液状の希釈剤、充填剤及びその他の処方用の助剤一種以上が用いられる。医薬組成物は、投与単位形態で投与することが望ましい。本発明医薬組成物は、静脈内投与、経口投与、組織内投与、局所投与（経皮投与等）又は経直腸的に投与することができる。これらの投与方法に適した剤型で投与されるのはもちろんである。経口投与が特に好ましい。

高Lp(a)血症治療用医薬組成物としての用量は、年齢、体重等の患者の状態、投与経路、病気の性質と程度等を考慮した上で設定す

ることが望ましいが、通常は、成人に対して本発明の有効成分量として、1日あたり、50～600mg /ヒトの範囲、好ましくは 100～300 mg/ヒトの範囲である。場合によっては、これ以下で足りるし、また逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。また1日2～3回に分割して投与することもできる。

動脈硬化症治療用組成物及びその他の予防用又は治療用組成物としても、前記に準じた用量を用いて適用することができる。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下に本発明化合物に係る参考例、実施例、製剤例及び試験例を掲げて本発明を更に詳しく説明する。

##### 参考例 1

##### 1 1-ブロモ-2, 2-ジメチルウンデカン酸エチル

イソ酪酸エチル 12.4 g に乾燥テトラヒドロフラン 124 ml を加え、アルゴン気流下、食塩-氷で冷却して内温を -15～-10℃ に保ちながら、2.0 M リチウムジイソプロピルアミドのテトラヒドロフラン溶液 80 ml を滴下した。滴下後同温度で1時間攪拌した後、1, 9-ジブロモノナン 61 g を一気に加え、内温 -15～-10℃ で1時間攪拌し、徐々に室温に戻して15時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、濃塩酸で中和して、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残留物を減圧蒸留して、微黄色油状物 33.2 g を得た。

沸点 155～166℃ / 5 mmHg

参考例 1 と同様の方法で以下の化合物を製造した。

##### 1 2-ブロモ-2, 2-ジメチルドデカン酸エチル

1 4 - プロモ - 2 , 2 - ジメチルテトラデカン酸エチル

## 参考例 2

2 , 2 - ジメチル - 1 0 - ウンデセン酸エチル

参考例 1 で得た化合物 2 5 g にヘキサメチルリン酸トリアミド (HMPA) 2 0 . 9 g を加えて、1 9 0 ~ 1 9 5 °C で 1 時間攪拌した。反応液を冷却し、氷水に注ぎ、n - ヘキサンで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮し、残留物を減圧蒸留して微黄色油状物 8 . 0 g を得た。

沸点 1 0 7 ~ 1 0 9 °C / 5 mm H g

参考例 2 と同様の方法で以下の化合物を製造した。

2 , 2 - ジメチル - 1 3 - テトラデセン酸エチル

## 参考例 3

2 , 2 - ジメチル - 1 0 - ウンデセン酸エチルの別途製造

イソ酪酸エチル 2 5 . 5 g に乾燥テトラヒドロフラン 1 2 0 m l を加えて、アルゴン気流下、内温を - 1 0 ~ - 1 5 °C に保ちながら、2 . 0 M リチウムジイソプロピルアミドのテトラヒドロフラン溶液 1 1 0 m l を滴下した。滴下後同温度で 1 時間攪拌した後、9 - プロモ - 1 - ノネン 3 0 g / テトラヒドロフラン 6 0 m l 溶液を - 1 0 ~ 0 °C で滴下した。食塩 - 氷で冷却したまま 1 時間攪拌した後、徐々に室温に戻して 1 5 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、濃塩酸で中和して、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残留物を減圧蒸留して、微黄色油状物 2 4 g を得た。

沸点 1 3 0 ~ 1 3 5 °C / 1 7 mm H g



参考例 3 と同様の方法で以下の化合物を製造した。

- 2, 2-ジメチル-6-ヘプテン酸エチル
- 2, 2-ジメチル-7-オクテン酸エチル
- 2, 2-ジメチル-8-ノネン酸エチル
- 2, 2-ジメチル-9-デセン酸エチル
- 2, 2-ジメチル-11-ドデセン酸エチル
- 2, 2-ジメチル-12-トリデセン酸エチル

#### 参考例 4

#### 2, 2-ジメチル-10, 11-エポキシウンデカン酸エチル

参考例 3 で得た化合物 9. 2 g に塩化メチレン 92 ml を加えて溶かし、氷水で冷却し、攪拌しながら 70 % m-クロロ過安息香酸 9. 44 g を添加した後、17 時間室温で攪拌した。反応液を濃縮し、残留物に n-ヘキサンを加えて、不溶物をろ過して除き、ろ液を 10 % 炭酸カリウム水溶液で 4 回洗浄、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮して、無色油状物 9. 74 g を得た。

IR  $\text{cm}^{-1}$  (NaCl) : 2932, 1728, 1474, 1150

参考例 4 と同様の方法で以下の化合物を製造した。

- 2, 2-ジメチル-6, 7-エポキシヘプタン酸エチル
- 2, 2-ジメチル-7, 8-エポキシオクタン酸エチル
- 2, 2-ジメチル-8, 9-エポキシノナン酸エチル
- 2, 2-ジメチル-9, 10-エポキシデカン酸エチル
- 2, 2-ジメチル-11, 12-エポキシドデカン酸エチル
- 2, 2-ジメチル-12, 13-エポキシトリデカン酸エチル
- 2, 2-ジメチル-13, 14-エポキシテトラデカン酸エチル

## 参考例 5

12-クロロ-2, 2-ジメチル-11-ヒドロキシドデカン酸エチル

2, 2-ジメチル-11, 12-エポキシドデカン酸 27.04 g を乾燥テトラヒドロフラン 270 ml に溶解し、室温攪拌下、無水塩化リチウム 6.78 g、酢酸 18.01 g を加え、2 日間室温攪拌した。氷水に反応液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗して無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーゲル C-200（登録商標）、n-ヘキサン：酢酸エチル=20：1）で精製し、無色油状物 23.68 g を得た。

IR  $\text{cm}^{-1}$  (NaCl) : 2932, 1728, 1177, 1154

## 参考例 6

12-クロロ-2, 2-ジメチル-11-オキシドデカン酸エチル

参考例 5 で得た化合物 22.58 g をアセトン 560 ml に溶解し、氷冷攪拌下 Jones 試薬（酸化クロム(VI) 26.72 g、濃硫酸 23 ml、水 100 ml より調製）52.2 ml を 1 時間を要して滴下した。滴下後 18 時間室温攪拌した。氷冷攪拌下、イソプロパノール 75 ml を加えて過剰の Jones 試薬を分解後、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーゲル C-200（登録商標）、n-ヘキサン：酢酸エチル=9：1）で精製し、無色油状物 21.37 g を得た。

IR  $\text{cm}^{-1}$  (NaCl) : 2934, 1724, 1177, 1152

参考例 6 と同様の方法で以下の化合物を製造した。

7-クロロ-2, 2-ジメチル-6-オキソヘプタン酸エチル

8-クロロ-2, 2-ジメチル-7-オキソオクタン酸エチル

参考例 7

アリル 3-ブロモプロピルエーテル

3-ブロモプロパノール 20 g を N, N-ジメチルホルムアミド 200 ml に溶解し、この溶液に 60% 水素化ナトリウム 8.6 g を氷冷下で徐々に加え、室温にて 10 分間攪拌した。続いて、アリルブロミド 17.4 g を加えて、室温で 5 時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、塩酸酸性とした後、エーテルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。残留物を減圧蒸留し、微黄色油状物 16.5 g を得た。

沸点 100℃ / 100 mmHg

参考例 8

2-(9-デセニルオキシ)-2-メチルプロピオン酸メチル

2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸メチル 31.4 g を N, N-ジメチルホルムアミド 450 ml に溶解し、この溶液に 60% 水素化ナトリウム 11.1 g を氷冷下で徐々に加え、室温で 10 分間攪拌した。次に 10-ブロモ-1-デセン 45 g を加え、90℃ で 3 時間攪拌した。反応液を冷却し、氷水に注ぎ、塩酸酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーゲル C-200 (登録商標)、n-ヘキサン:

酢酸エチル = 20 : 1) で精製し、微黄色油状物 32.1 g を得た。

IR  $\text{cm}^{-1}$  (NaCl) : 2857, 1736, 1435, 1144

参考例 8 と同様の方法で以下の化合物を製造した。

2-アリルオキシ-2-メチルプロピオン酸メチル

2-(10-ウンデセニルオキシ)-2-メチルプロピオン酸メチル

参考例 9

5-アリルオキシ-2, 2-ジメチルペンタン酸エチル

イソ酪酸エチルと参考例 7 で得た化合物を用い、参考例 1 と同様にして微黄色油状物を得た。

IR  $\text{cm}^{-1}$  (NaCl) : 2934, 1728, 1474, 1146

参考例 10

5-(2, 3-エポキシプロポキシ)-2, 2-ジメチルペンタン酸エチル

参考例 9 で得た化合物を用い、参考例 4 と同様にして微黄色油状物を得た。

IR  $\text{cm}^{-1}$  (NaCl) : 2994, 1732, 1472, 1146

参考例 11

2-(9, 10-エポキシデシルオキシ)-2-メチルプロピオン酸メチル

参考例 8 で得た化合物を用い、参考例 4 と同様にして微黄色油状物を得た。

IR  $\text{cm}^{-1}$  (NaCl) : 2930, 1736, 1466, 1144

参考例 11 と同様の方法で以下の化合物を製造した。

2-(2, 3-エポキシプロポキシ)-2-メチルプロピオン酸メチル

2-(10, 11-エポキシウンデシロキシ)-2-メチルプロ  
ピオン酸メチル

#### 参考例 12

##### 2, 2-ジメチル-10-ウンデセン酸

参考例 3 で得た化合物 29.0 g をエタノール 290 ml に溶解し、これに水酸化ナトリウム 9.68 g と水 29 ml から調製した溶液を加え、18 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣に氷水を加え、塩酸にて中和し酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーゲル C-200（登録商標）、n-ヘキサン：酢酸エチル=10：1）で精製し、無色油状物 25.7 g を得た。

IR  $\text{cm}^{-1}$  (NaCl) : 2928, 1701, 1476, 1202

#### 参考例 13

##### 2, 2-ジメチル-10, 11-エポキシウンデカン酸

参考例 12 で得た化合物 25.7 g に塩化メチレン 260 ml を加えて溶かし、浴を氷水で冷却し、攪拌しながら 70% m-クロロ過安息香酸 25.5 g を添加した後、17 時間攪拌した。反応液を 10% 炭酸水素ナトリウム水溶液で 1 回洗浄、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーゲル C-200（登録商標）、n-ヘキサン：酢酸エチル=30：1）で精製し、無色油状物 21.7 g を得た。

IR  $\text{cm}^{-1}$  (NaCl) : 2932, 1701, 1476, 1260

## 実施例 1

11-(5-tert-ブチルベンゾフラン-2-イル)-2,2-ジメチル-11-オキソウンデカン酸エチル

参考例 6 で得た化合物 21.37 g、5-tert-ブチル-2-ヒドロキシベンズアルデヒド 14.99 g を乾燥アセトニトリル 210 ml に溶解し、粉碎炭酸カリウム 14.53 g を加え、8 時間 60℃ にて攪拌した。冷却後、反応液を氷水に注ぎ塩酸にて酸性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーゲル C-200（登録商標）、n-ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1）で精製し、黄色油状物 24.0 g を得た。

IR  $\text{cm}^{-1}$  (NaCl) : 2934, 1728, 1557, 1273

## 実施例 2

11-(5-tert-ブチルベンゾフラン-2-イル)-2,2-ジメチル-11-ヒドロキシウンデカン酸エチル

実施例 1 で得た化合物 24.0 g をメタノール 240 ml に溶解し、氷冷攪拌下水素化ホウ素ナトリウム 2.21 g を加え、3 時間室温で攪拌した。氷水に反応液を注ぎ、塩酸にて酸性後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、淡黄色油状物 24.09 g を得た。

IR  $\text{cm}^{-1}$  (NaCl) : 2934, 1730, 1475, 1271

## 実施例 3

11-(5-tert-ブチルベンゾフラン-2-イル)-2,2-ジメチル-11-ヒドロキシウンデカン酸

実施例 2 で得た化合物 23.0 g をエタノール 230 ml に溶解し、これに水酸化ナトリウム 6.41 g と水 23 ml から調製した溶液を加え、18 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残留物に氷水を加え塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーゲル C-200（登録商標）、クロロホルム）で精製し、無色油状物 19.8 g を得た。

IR  $\text{cm}^{-1}$  (NaCl) : 2934, 1700, 1478, 1271

#### 実施例 4

11-(5-tert-ブチルベンゾフラン-2-イル)-2,2-ジメチル-11-ヒドロキシウンデカン酸ナトリウム

実施例 3 で得た化合物 19.0 g をメタノール 190 ml に溶解し、これに水酸化ナトリウム 1.80 g のメタノール溶液 50 ml を加えて濃縮した。残留物にベンゼンを加えさらに濃縮を行い、n-ヘキサンを加えて結晶をろ取し、白色結晶 18.18 g を得た。

融点 143 ~ 147 °C

元素分析値 ( $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NaO}_4$  として)

計算値 (%)      C:70.73    H:8.78

実測値 (%)      C:70.67    H:8.66

#### 実施例 5

6-(5-tert-ブチルベンゾフラン-2-イル)-2,2-ジメチル-6-ヒドロキシヘキサン酸エチル

7-クロロ-2,2-ジメチル-6-オキソヘプタン酸エチルを用い、実施例 1 及び実施例 2 と同様にして無色油状物を得た。

IR  $\text{cm}^{-1}$  (NaCl) : 2962, 1727, 1477, 1272

#### 実施例 6

6 - (5 - tert - ブチルベンゾフラン - 2 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 6 - ヒドロキシヘキサン酸ナトリウム

実施例 5 で得た化合物を用い、実施例 3 及び実施例 4 と同様にして白色結晶を得た。

融点 194.5 ~ 196.5 °C

元素分析値 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NaO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$  として)

計算値 (%)      C:66.10    H:7.76

実測値 (%)      C:65.96    H:7.89

#### 実施例 7

7 - (5 - tert - ブチルベンゾフラン - 2 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 7 - ヒドロキシヘプタン酸エチル

8 - クロロ - 2, 2 - ジメチル - 7 - オキソオクタン酸エチルを用い、実施例 1 及び実施例 2 と同様にして微黄色油状物を得た。

IR  $\text{cm}^{-1}$  (NaCl) : 2963, 1728, 1476, 1271

#### 実施例 8

7 - (5 - tert - ブチルベンゾフラン - 2 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 7 - ヒドロキシヘプタン酸ナトリウム

実施例 7 で得た化合物を用い、実施例 3 及び実施例 4 と同様にして白色結晶を得た。

融点 110 °C

元素分析値 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NaO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$  として)

計算値 (%)      C:66.82    H:8.01



実測値 (%)      C:66.55    H:8.40

#### 実施例 9

12-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2,2-ジメチル-11-ヒドロキシドデカン酸エチル

2,2-ジメチル-11,12-エポキシドデカン酸エチル 18.8 g、p-tert-ブチルフェノール 20.9 g 粉碎炭酸カリウム 19.2 g 及びアセトニトリル 200 ml の混合物を 72 時間加熱還流した。反応液を冷却し、氷水に注ぎ、n-ヘキサンで抽出した。抽出液を 5% 水酸化ナトリウム水溶液で 5 回洗浄し、水洗して無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーゲル C-200（登録商標）、n-ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1）で精製し、微黄色油状物 23.0 g を得た。

IR  $\text{cm}^{-1}$  (NaCl) : 2984, 1728, 1514, 1248

#### 実施例 10

12-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2,2-ジメチル-11-ヒドロキシドデカン酸

実施例 9 で得た化合物 19 g を用い、実施例 3 と同様に反応させた。反応液を減圧濃縮後、残留物に氷水を加え、塩酸にて中和し酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物を n-ヘキサンから再結晶して、白色結晶 14.2 g を得た。

融点    66 ~ 68 °C

元素分析値 (C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub> として)

計算値 (%)      C:73.43    H:10.27

実測値 (%)      C:73.02    H:10.16

#### 実施例 1 1

1 3 - ( 4 - t e r t - ブチルフェノキシ ) - 2 , 2 - ジメチルー  
1 2 - ヒドロキシトリデカン酸エチル

2 , 2 - ジメチルー 1 2 , 1 3 - エポキシトリデカン酸エチル  
2 2 . 5 g 、 p - t e r t - ブチルフェノール 3 5 . 6 g 、 粉碎炭  
酸カリウム 2 1 . 8 g 及びアセトニトリル 2 0 0 m l の混合物を  
7 2 時間加熱還流した。反応液を冷却し、氷水に注ぎ、n - ヘキサ  
ンで抽出した。抽出液を 5 % 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、水  
洗して無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカ  
ゲルカラムクロマトグラフィー ( ワコーゲル C - 2 0 0 ( 登録商  
標 ) 、 n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 0 : 1 ) で精製し、微黄色油  
状物 2 8 . 9 g を得た。

I R  $\text{cm}^{-1}$  ( N a C l ) : 2930, 1728, 1514, 1248

#### 実施例 1 2

1 3 - ( 4 - t e r t - ブチルフェノキシ ) - 2 , 2 - ジメチルー  
1 2 - ヒドロキシトリデカン酸

実施例 1 1 で得た化合物 2 5 g を用い、実施例 1 0 と同様にして  
白色結晶 2 1 . 2 g を得た。

融点    6 3 °C

元素分析値 (  $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_4$  として )

計算値 (%)      C:73.85    H:10.41

実測値 (%)      C:73.72    H:10.13

## 実施例 13

7-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2,2-ジメチル-6-ヒドロキシヘプタン酸エチル

2,2-ジメチル-6,7-エポキシヘプタン酸エチルを用い、実施例9と同様にして微黄色油状物を得た。

IR  $\text{cm}^{-1}$  (NaCl) : 2965, 1728, 1516, 1267

## 実施例 14

7-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2,2-ジメチル-6-ヒドロキシヘプタン酸

実施例13で得た化合物を用い、実施例10と同様にして白色結晶を得た。

融点 115~117℃

元素分析値 ( $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_4$ として)

計算値 (%) C:70.77 H:9.38

実測値 (%) C:70.56 H:9.27

## 実施例 15

8-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2,2-ジメチル-7-ヒドロキシオクタン酸エチル

2,2-ジメチル-7,8-エポキシオクタン酸エチを用い、実施例9と同様にして微黄色油状物を得た。

IR  $\text{cm}^{-1}$  (NaCl) : 2965, 1728, 1515, 1266

## 実施例 16

8-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2,2-ジメチル-7-ヒドロキシオクタン酸ナトリウム

実施例 15 で得た化合物を用い、実施例 3 及び実施例 4 と同様に  
して白色結晶を得た。

融点 181～183℃

元素分析値 ( $C_{20}H_{31}NaO_4$  として)

計算値 (%) C:67.02 H:8.72

実測値 (%) C:66.72 H:8.73

実施例 17

9-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2,2-ジメチル-8-  
ヒドロキシノナン酸エチル

2,2-ジメチル-8,9-エポキシノナン酸エチルを用い、実  
施例 9 と同様にして微黄色油状物を得た。

IR  $cm^{-1}$  (NaCl) : 2932, 1728, 1514, 1250

実施例 18

9-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2,2-ジメチル-8-  
ヒドロキシノナン酸

実施例 17 で得た化合物を用い、実施例 10 と同様にして白色結  
晶を得た。

融点 84～86℃

元素分析値 ( $C_{21}H_{34}O_4$  として)

計算値 (%) C:71.96 H:9.78

実測値 (%) C:71.68 H:9.90

実施例 19

10-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2,2-ジメチル-  
9-ヒドロキシデカン酸エチル

2, 2-ジメチル-9, 10-エポキシデカン酸エチルを用い、実施例 9 と同様にして微黄色油状物を得た。

IR  $\text{cm}^{-1}$  (NaCl) : 2930, 1562, 1516, 1252

#### 実施例 20

10-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2, 2-ジメチル-9-ヒドロキシデカン酸ナトリウム

実施例 19 で得た化合物を用い、実施例 3 及び実施例 4 と同様にして白色結晶を得た。

融点 154 ~ 155 °C

元素分析値 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NaO}_4$  として)

計算値 (%)      C:68.37    H:9.13

実測値 (%)      C:68.01    H:9.11

#### 実施例 21

14-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2, 2-ジメチル-13-ヒドロキシテトラデカン酸エチル

2, 2-ジメチル-13, 14-エポキシテトラデカン酸エチルを用い、実施例 9 と同様にして微黄色油状物を得た。

IR  $\text{cm}^{-1}$  (NaCl) : 2930, 1728, 1513, 1245

#### 実施例 22

14-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2, 2-ジメチル-13-ヒドロキシテトラデカン酸

実施例 21 で得た化合物を用い、実施例 10 と同様にして白色結晶を得た。

融点 56 ~ 57 °C

元素分析値 ( $C_{26}H_{44}O_4$ として)

計算値 (%)      C:74.24    H:10.54

実測値 (%)      C:74.04    H:10.44

### 実施例 23

11-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2,2-ジメチル-  
10-ヒドロキシウンデカン酸エチル

参考例4で得た化合物9.6g、p-tert-ブチルフェノール11.2g、粉碎炭酸カリウム10.4g及びN,N-ジメチルホルムアミド112mlの混合物を100℃で24時間攪拌した。反応液を冷却し、氷水に注ぎ、n-ヘキサンで抽出した。抽出液を5%水酸化ナトリウム水溶液で5回洗浄し、水洗して無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーゲル C-200（登録商標）、n-ヘキサン：酢酸エチル=10：1）で精製し、微黄色油状物10.5gを得た。

IR  $cm^{-1}$  (NaCl) : 2934, 1728, 1514, 1248

### 実施例 24

11-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2,2-ジメチル-  
10-ヒドロキシウンデカン酸

実施例23で得た化合物9.23gを用い、実施例10と同様にして白色結晶7.22gを得た。

融点 73.5～75.0℃

元素分析値 ( $C_{23}H_{38}O_4$ として)

計算値 (%)      C:72.98    H:10.12

実測値 (%)      C:72.81   H:10.04

#### 実施例 2 5

1 2 - ( 4 - t e r t - ペンチルフェノキシ ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 1 - ヒドロキシドデカン酸エチル

2 , 2 - ジメチル - 1 1 , 1 2 - エポキシドデカン酸エチルと p - t e r t - ペンチルフェノールを用い、実施例 9 と同様にして微黄色油状物を得た。

I R c m<sup>-1</sup> ( N a C l ) : 2964 , 1728 , 1514 , 1250

#### 実施例 2 6

1 2 - ( 4 - t e r t - ペンチルフェノキシ ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 1 - ヒドロキシドデカン酸ナトリウム

実施例 2 5 で得た化合物を用い、実施例 3 及び実施例 4 と同様にして白色結晶を得た。

融点    1 5 3 ~ 1 5 5 °C

元素分析値 ( C<sub>25</sub>H<sub>41</sub>NaO<sub>4</sub>として)

計算値 (%)      C:70.06   H:9.64

実測値 (%)      C:69.86   H:9.51

#### 実施例 2 7

1 2 - ( 3 - t e r t - ブチルフェノキシ ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 1 - ヒドロキシドデカン酸エチル

2 , 2 - ジメチル - 1 1 , 1 2 - エポキシドデカン酸エチルと m - t e r t - ブチルフェノールを用い、実施例 9 と同様にして微黄色油状物を得た。

I R c m<sup>-1</sup> ( N a C l ) : 2932 , 1730 , 1489 , 1275

## 実施例 28

12-(3-tert-ブチルフェノキシ)-2,2-ジメチル-  
11-ヒドロキシドデカン酸ナトリウム

実施例 27 で得た化合物を用い、実施例 3 及び実施例 4 と同様にして白色結晶を得た。

融点 102~104℃

元素分析値 (C<sub>24</sub>H<sub>39</sub>NaO<sub>4</sub>として)

計算値 (%) C:69.53 H:9.48

実測値 (%) C:69.34 H:9.32

## 実施例 29

2,2-ジメチル-11-ヒドロキシ-12-フェノキシドデカン  
酸エチル

2,2-ジメチル-11,12-エポキシドデカン酸エチルとフェノールを用い、実施例 9 と同様にして微黄色油状物を得た。

IR cm<sup>-1</sup> (NaCl) : 2932, 1728, 1497, 1246

## 実施例 30

2,2-ジメチル-11-ヒドロキシ-12-フェノキシドデカン酸

実施例 29 で得た化合物を用い、実施例 10 と同様にして白色結晶を得た。

融点 79~81℃

元素分析値 (C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>として)

計算値 (%) C:71.39 H:9.59

実測値 (%) C:71.38 H:9.50

## 実施例 31



12-(4-tert-ブチルフェニルチオ)-2,2-ジメチル-  
11-ヒドロキシドデカン酸エチル

2,2-ジメチル-11,12-エポキシドデカン酸エチルと p-tert-ブチルチオフェノールを用い、実施例9と同様にして微黄色油状物を得た。

IR  $\text{cm}^{-1}$  (NaCl) : 2932, 1730, 1489, 1152

実施例32

12-(4-tert-ブチルフェニルチオ)-2,2-ジメチル-  
11-ヒドロキシドデカン酸ナトリウム

実施例31で得た化合物を用い、実施例3及び実施例4と同様にして白色結晶を得た。

融点 99~101℃

元素分析値 ( $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{NaO}_3\text{S}$ として)

計算値 (%) C:66.94 H:9.13

実測値 (%) C:66.85 H:9.20

実施例33

(-)-12-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2,2-ジメチル-  
11-ヒドロキシドデカン酸

実施例9で得た12-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2,2-ジメチル-11-ヒドロキシドデカン酸エチルを用い、WO94/24117号公報記載の実施例16と同様にして白色結晶を得た。

融点 61~62℃

元素分析値 ( $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_4$ として)

計算値 (%) C:73.43 H:10.27

実測値 (%)      C:73.79   H:10.07

$[\alpha]_D^{20} = -1.35^\circ$  ( $c = 1.08$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ )

(+)及び(-)の12-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2,2-ジメチル-11-ヒドロキシドデカン酸エチルの光学活性体の混合物も得た。

#### 実施例 3 4

(+) - 12 - (4 - tert - ブチルフェノキシ) - 2, 2 - ジメチル - 11 - ヒドロキシドデカン酸

実施例 3 3 で得た (+) 及び (-) の 12 - (4 - tert - ブチルフェノキシ) - 2, 2 - ジメチル - 11 - ヒドロキシドデカン酸エチルの光学活性体の混合物を用い、W094/24117号公報記載の実施例 1 7 と同様にして白色結晶を得た。

融点    59.5 ~ 61℃

元素分析値 ( $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_4$  として)

計算値 (%)      C:73.43   H:10.27

実測値 (%)      C:73.43   H:10.10

$[\alpha]_D^{20} = 1.42^\circ$  ( $c = 1.05$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ )

#### 実施例 3 5

(-) - 11 - (4 - tert - ブチルフェノキシ) - 2, 2 - ジメチル - 10 - ヒドロキシウンデカン酸

実施例 2 3 で得た 11 - (4 - tert - ブチルフェノキシ) - 2, 2 - ジメチル - 10 - ヒドロキシウンデカン酸エチルを用い、実施例 3 3 と同様にして白色結晶を得た。

融点    63.5 ~ 65.0℃

元素分析値 ( $C_{23}H_{38}O_4$  として)

計算値 (%)      C:72.98    H:10.12

実測値 (%)      C:73.02    H:10.03

$[\alpha]_D^{20} = -1.24^\circ$  ( $c = 2.09$ ,  $CH_3OH$ )

(+)及び(-)の 11-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2,2-ジメチル-10-ヒドロキシウンデカン酸エチルの光学活性体の混合物も得た。

### 実施例 36

(+)-11-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2,2-ジメチル-10-ヒドロキシウンデカン酸

実施例 35 で得た (+) 及び (-) の 11-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2,2-ジメチル-10-ヒドロキシウンデカン酸エチルの光学活性体の混合物を用い、実施例 34 と同様にして白色結晶を得た。

融点 64.5 ~ 66.0 °C

元素分析値 ( $C_{23}H_{38}O_4$  として)

計算値 (%)      C:72.98    H:10.12

実測値 (%)      C:72.83    H: 9.97

$[\alpha]_D^{20} = 1.20^\circ$  ( $c = 2.11$ ,  $CH_3OH$ )

### 実施例 37

5-[3-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2-ヒドロキシプロポキシ]-2,2-ジメチルペンタン酸エチル

参考例 10 で得た化合物を用い、実施例 9 と同様にして微黄色油状物を得た。

IR  $\text{cm}^{-1}$  (NaCl) : 2963, 1701, 1514, 1250

### 実施例 38

5-[3-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2-ヒドロキシ  
プロポキシ]-2,2-ジメチルペンタン酸ナトリウム

実施例 37 で得た化合物を用い、実施例 3 及び実施例 4 と同様に  
して白色結晶を得た。

融点 152~154℃

元素分析値 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NaO}_5$  として)

計算値 (%) C:64.15 H:8.34

実測値 (%) C:63.82 H:8.06

### 実施例 39

2-[10-(4-tert-ブチルフェノキシ)-9-ヒドロキ  
シデシルオキシ]-2-メチルプロピオン酸メチル

参考例 11 で得た化合物 18.4 g を用い、実施例 9 と同様にし  
て無色油状物 17.0 g を得た。

IR  $\text{cm}^{-1}$  (NaCl) : 2934, 1736, 1514, 1248

### 実施例 40

2-[10-(4-tert-ブチルフェノキシ)-9-ヒドロキ  
シデシルオキシ]-2-メチルプロピオン酸

実施例 39 で得た化合物 17.0 g をエタノール 170 ml に溶  
解し、これに水酸化ナトリウム 3.2 g と水 17 ml から調製した  
溶液を加え、12 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残留物  
に氷水を加え、塩酸にて中和し酢酸エチルで抽出した。抽出液を水  
洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮して、残留物をシリカゲ

ルカラムクロマトグラフィー（ワコーゲル C-200（登録商標）、  
n-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製し、白色結晶 14.3 g  
を得た。

融点 41～42℃

元素分析値（ $C_{24}H_{40}O_5$ として）

計算値（%） C:70.55 H:9.87

実測値（%） C:70.30 H:9.82

#### 実施例 41

2-[11-(4-tert-ブチルフェノキシ)-10-ヒドロ  
キシウンデシルオキシ]-2-メチルプロピオン酸メチル

2-(10, 11-エポキシウンデシルオキシ)-2-メチルプロ  
ピオン酸メチルを用い、実施例 39と同様にして微黄色油状物を  
得た。

IR  $cm^{-1}$  (NaCl) : 2951, 1734, 1515, 1248

#### 実施例 42

2-[11-(4-tert-ブチルフェノキシ)-10-ヒドロ  
キシウンデシルオキシ]-2-メチルプロピオン酸

実施例 41で得た化合物を用い、実施例 40と同様にして白色結  
晶を得た。

融点 52～53℃

元素分析値（ $C_{25}H_{42}O_5$ として）

計算値（%） C:71.05 H:10.02

実測値（%） C:71.09 H:10.09

#### 実施例 43

11-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2,2-ジメチルウンデカン酸エチル

p-tert-ブチルフェノール 11.7 g を N, N-ジメチルホルムアミド 100 ml に溶解し、この溶液に 60% 水素化ナトリウム 3.43 g を氷冷下で徐々に加え、室温で 10 分間攪拌した。次に 11-ブロモ-2,2-ジメチルウンデカン酸エチル 25.0 g を加え、90℃で3時間攪拌した。反応液を冷却し、氷水に注ぎ、塩酸酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーゲル C-200（登録商標）、n-ヘキサン：酢酸エチル=10：1）で精製し、油状物 23.6 g を得た。

IR  $\text{cm}^{-1}$  (NaCl) : 2932, 1730, 1514, 1248

実施例 44

11-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2,2-ジメチルウンデカン酸

実施例 43 で得た化合物 23.6 g をエタノール 200 ml に溶解し、これに水酸化ナトリウム 4.8 g と水 20 ml から調製した溶液を加え、12時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残留物に氷水を加え、塩酸で中和し酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーゲル C-200（登録商標）、n-ヘキサン：酢酸エチル=10：1）で精製し、白色結晶 18.3 g を得た。

融点 55～57℃

元素分析値 ( $C_{23}H_{38}O_3$ として)

計算値 (%) C:76.20 H:10.57

実測値 (%) C:75.90 H:10.30

#### 実施例 45

12-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2,2-ジメチルド  
デカン酸エチル

12-ブロモ-2,2-ジメチルドデカン酸エチルを用い、実施例 43と同様にして微黄色油状物を得た。

IR  $cm^{-1}$  (NaCl) : 2930, 1730, 1514, 1248

#### 実施例 46

12-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2,2-ジメチルド  
デカン酸

実施例 45で得た化合物を用い、実施例 44と同様にして白色結晶を得た。

融点 65～67℃

元素分析値 ( $C_{24}H_{40}O_3$ として)

計算値 (%) C:76.55 H:10.71

実測値 (%) C:76.48 H:10.73

#### 実施例 47

11-(4-クロロフェノキシ)-2,2-ジメチル-10-ヒド  
ロキシウンデカン酸エチル

参考例 4で得た化合物と p-クロロフェノールを用い、実施例 9と同様にして微黄色油状物を得た。

IR  $\text{cm}^{-1}$  (NaCl) : 2934, 1727, 1493, 1246

#### 実施例 48

11-(4-クロロフェノキシ)-2,2-ジメチル-10-ヒドロキシウンデカン酸

実施例 47 で得た化合物を用い、実施例 10 と同様にして白色結晶を得た。

融点 72 ~ 74 °C

元素分析値 ( $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{ClO}_4$  として)

計算値 (%)      C:63.94    H:8.19

実測値 (%)      C:63.70    H:8.15

#### 実施例 49

2,2-ジメチル-10-ヒドロキシ-11-(4-メチルフェノキシ)ウンデカン酸エチル

参考例 4 で得た化合物と p-メチルフェノールを用い、実施例 9 と同様にして微黄色油状物を得た。

IR  $\text{cm}^{-1}$  (NaCl) : 2932, 1728, 1512, 1244

#### 実施例 50

2,2-ジメチル-10-ヒドロキシ-11-(4-メチルフェノキシ)ウンデカン酸

実施例 49 で得た化合物を用い、実施例 10 と同様にして白色結晶を得た。

融点 87 ~ 88 °C

元素分析値 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_4$  として)

計算値 (%)      C:71.39    H:9.59



実測値 (%)      C:71.24    H:9.51

実施例 5 1

2, 2-ジメチル-12-(2, 5-ジメチルフェノキシ)-11-ヒドロキシドデカン酸エチル

2, 2-ジメチル-11, 12-エポキシドデカン酸エチルと 2, 5-ジメチルフェノールを用い、実施例 9 と同様にして微黄色油状物を得た。

IR  $\text{cm}^{-1}$  (NaCl) : 2930, 1730, 1508, 1267

実施例 5 2

2, 2-ジメチル-12-(2, 5-ジメチルフェノキシ)-11-ヒドロキシドデカン酸ナトリウム

実施例 5 1 で得た化合物を用い、実施例 3 及び実施例 4 と同様にして白色結晶を得た。

融点    111 ~ 113 °C

元素分析値 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NaO}_4$  として)

計算値 (%)      C:68.37    H:9.13

実測値 (%)      C:68.03    H:8.93

実施例 5 3

11-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニルチオ)-2, 2-ジメチル-10-ヒドロキシウンデカン酸エチル

参考例 4 で得た化合物と 2, 6-ジ-tert-ブチル-4-メルカプトフェノールを用い、実施例 9 と同様にして微黄色油状物を得た。

IR  $\text{cm}^{-1}$  (NaCl) : 2932, 1726, 1425, 1156

## 実施例 5 4

11-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル  
チオ)-2, 2-ジメチル-10-ヒドロキシウンデカン酸

参考例 13 で得た化合物 21.7 g、2, 6-ジ-tert-ブチル-4-メルカプトフェノール 27.2 g 及び N, N-ジメチルホルムアミド 200 ml の混合物に、アルゴン気流下、粉碎炭酸カリウム 26.3 g を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、塩酸にて中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、水洗して無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーゲル C-200（登録商標）、n-ヘキサン：酢酸エチル=10：1）で精製し、白色結晶 35.0 g を得た。

融点 75～76℃

元素分析値（C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>O<sub>4</sub>S として）

計算値（%）      C:69.48    H:9.93

実測値（%）      C:69.22    H:9.74

## 実施例 5 5

ジ[2-[3-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2-ヒドロ  
キシプロポキシ]-2-メチルプロピオン酸]カルシウム

2-(2, 3-エポキシプロポキシ)-2-メチルプロピオン酸メチル 25.8 g、p-tert-ブチルフェノール 30 g、粉碎炭酸カリウム 28.5 g 及びアセトニトリル 250 ml の混合物を 72 時間加熱還流した。反応液を冷却し、氷水に注ぎ、n-ヘキサンで抽出した。抽出液を 5% 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、水

洗して無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーゲル C-200（登録商品）、クロロホルム）で精製し、無色油状物（6-（4-tert-ブチルフェノキシメチル）-3,3-ジメチル-1,4-ジオキサソ-2-オン）18.0 gを得た。

IR  $\text{cm}^{-1}$  (NaCl) : 2935, 1732, 1472, 1146

得られた化合物 18.0 g をエタノール 180 ml に溶解し、これに水酸化ナトリウム 5.2 g と水 18 ml から調製した溶液を加え、5 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣を水に溶かし、氷冷下、塩化カルシウム 4.1 g を加えると結晶が析出した。結晶を濾別し、水洗後、乾燥させ、白色結晶 16.8 g を得た。

融点 168 ~ 171 °C

元素分析値 ( $\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{CaO}_{10} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  として)

計算値 (%)      C:58.79    H:7.84

実測値 (%)      C:58.72    H:7.58

#### 実施例 56

12-（4-tert-ブチルフェノキシ）-2,2-ジメチル-11-オキソドデカン酸エチル

実施例 9 で得た化合物 33.0 g をアセトン 500 ml に溶解し、氷冷攪拌下 Jones 試薬（酸化クロム (VI) 26.72 g、濃硫酸 23 ml、水 100 ml より調製）50 ml を 1 時間を要して滴下した。滴下後 2 時間室温攪拌した。氷冷攪拌下、イソプロパノール 75 ml を加え過剰の Jones 試薬を分解後反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネ

シウムで乾燥後、濃縮して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーゲルC-200（登録商標）、n-ヘキサン：酢酸エチル=15：1）で精製し、無色油状物30.65gを得た。

IR  $\text{cm}^{-1}$  (NaCl) : 2934, 1726, 1514, 1248

#### 実施例 57

#### 12-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2,2-ジメチル-11-オキシドデカン酸

実施例10で得た化合物10gを用い、実施例56と同様に反応させた。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーゲルC-200（登録商標）、n-ヘキサン：酢酸エチル=6：1）で精製し、得られた結晶をn-ヘキサンから再結晶して、白色結晶8.1gを得た。

融点 53～54℃

元素分析値 ( $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_4$ として)

計算値 (%)      C:73.81    H:9.81

実測値 (%)      C:73.81    H:9.74

#### 実施例 58

#### 12-(4-クロロフェノキシ)-2,2-ジメチル-11-ヒドロキシドデカン酸エチル

2,2-ジメチル-11,12-エポキシドデカン酸エチルとp-クロロフェノールを用い、実施例9と同様にして微黄色油状物を得た。

IR  $\text{cm}^{-1}$  (NaCl) : 3468, 2978, 2932, 2855, 1728, 1493, 1285, 1246

## 実施例 5 9

1 2 - ( 4 - クロロフェノキシ ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 1 - ヒドロキシドデカン酸

実施例 5 8 で得た化合物を用い、実施例 1 0 と同様にして白色結晶を得た。

融点 7 0 . 5 ~ 7 1 . 5 °C

元素分析値 (  $C_{20}H_{31}ClO_4$  として )

計算値 (%)      C:64.76    H:8.42

実測値 (%)      C:64.72    H:8.30

## 実施例 6 0

1 3 - ( 4 - クロロフェノキシ ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 2 - ヒドロキシトリデカン酸エチル

2 , 2 - ジメチル - 1 2 , 1 3 - エポキシトリデカン酸エチルと p - クロロフェノールを用い、実施例 9 と同様にして微黄色油状物を得た。

I R  $cm^{-1}$  ( N a C l ) : 3447, 2978, 2930, 2855, 1728, 1493, 1286, 1246

## 実施例 6 1

1 3 - ( 4 - クロロフェノキシ ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 2 - ヒドロキシトリデカン酸

実施例 6 0 で得た化合物を用い、実施例 1 0 と同様にして白色結晶を得た。

融点 6 2 ~ 6 3 °C

元素分析値 (  $C_{21}H_{33}ClO_4$  として )

計算値 (%)      C:65.52   H:8.64

実測値 (%)      C:65.52   H:8.62

#### 実施例 6 2

##### (-) - 13 - (4 - t e r t - ブチルフェノキシ) - 2, 2 - ジ メチル - 12 - ヒドロキシトリデカン酸

実施例 11 で得た 13 - (4 - t e r t - ブチルフェノキシ) - 2, 2 - ジメチル - 12 - ヒドロキシトリデカン酸エチルを用い、実施例 33 と同様にして白色結晶を得た。

融点    54 ~ 56 °C

元素分析値 (C<sub>25</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub> として)

計算値 (%)      C:73.85   H:10.41

実測値 (%)      C:73.75   H:10.27

$[\alpha]_{D^{25}} = -1.38^{\circ}$  (c = 1.013, CH<sub>3</sub>OH)

(+) 及び (-) の 13 - (4 - t e r t - ブチルフェノキシ) - 2, 2 - ジメチル - 12 - ヒドロキシトリデカン酸エチルの光学活性体の混合物も得た。

#### 実施例 6 3

##### (+) - 13 - (4 - t e r t - ブチルフェノキシ) - 2, 2 - ジ メチル - 12 - ヒドロキシトリデカン酸

実施例 62 で得た (+) 及び (-) の 13 - (4 - t e r t - ブチルフェノキシ) - 2, 2 - ジメチル - 12 - ヒドロキシトリデカン酸エチルの光学活性体の混合物を用い、実施例 34 と同様にして白色結晶を得た。

融点    49 ~ 51 °C

元素分析値 ( $C_{25}H_{42}O_4$  として)

計算値 (%)      C:73.85    H:10.41

実測値 (%)      C:73.64    H:10.39

$[\alpha]_D^{25} = 1.08^\circ$  ( $c = 1.010$ ,  $CH_3OH$ )

#### 製剤例 1

##### 錠剤 (内服錠)

処方 1 錠180mg 中

実施例 10 の化合物	100 mg
乳糖	45 mg
トウモロコシ澱粉	20 mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	9 mg
ポリビニルアルコール (部分ケン化物)	5 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg

この比率の混合末を打錠成形し内服錠とする。

#### 製剤例 2

##### 錠剤 (内服錠)

処方 1 錠180mg 中

実施例 57 の化合物	100 mg
乳糖	45 mg
トウモロコシ澱粉	20 mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	9 mg
ポリビニルアルコール (部分ケン化物)	5 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg

この比率の混合末を打錠成形し内服錠とする。

以下に本発明化合物の代表例についてその有用性を示す薬理試験の結果を示す。

#### 試験例 1

##### TC及びLp(a)に対する作用

各群 3～7頭の雄性カニクイザル（体重2～9kg）を用いて、各投薬群には、それぞれ対照化合物、本発明化合物を0.1%含むAPF（サル用餌、オリエンタル酵母社製）を、コントロール群にはAPFを各々20g/kgずつ毎日、4週間与えた。

対照化合物として、カニクイザルにおいてLp(a)低下作用を有すると報告されているゲムフィブロジルを使用した。

投薬開始の2週前、投薬開始日、投薬4週目に採血を行った。血液に3.8%クエン酸ナトリウム水溶液を1/10容量添加して血漿を調製し、TC及びLp(a)を、各々酵素法及びELISA法で測定した。投薬開始2週前と投薬開始日のTC及びLp(a)の各測定値の平均を前値として、投薬4週目の各測定値の前値に対する百分率を算出した。実験1ではコントロール群に対し投薬群をスチューデント t 検定で、実験2～5ではコントロール群に対し投薬群をダネットの多重検定で、それぞれ有意差検定を行った。

結果を表1に示す。



表 1 TC及びLp(a)に対する作用

実験 番号	被検物質	例数	T C	L p (a)
1	コントロール	4	87±11	100± 5
	ゲムフィブロジル	4	109±13	55± 7**
2	コントロール	4	84± 3	95±10
	実施例 20 の化合物	4	68± 5	51± 5**
	実施例 24 の化合物	4	62± 9*	33± 7**
	実施例 10 の化合物	4	58± 3*	32± 6**
3	コントロール	4	91± 4	90± 3
	実施例 12 の化合物	4	62±25	23± 2**
	実施例 22 の化合物	4	76±20	37± 8**
	実施例 57 の化合物	3	61±20	26± 8**
4	コントロール	4	91± 4	90± 3
	実施例 34 の化合物	4	56± 4**	34± 4**
	実施例 33 の化合物	4	62± 4**	32± 4**
5	コントロール	7	106±15	126± 7
	実施例 36 の化合物	6	80±13	36± 4**
	実施例 35 の化合物	6	90±15	40± 3**

\*: P&lt;0.05, \*\*: P&lt;0.01

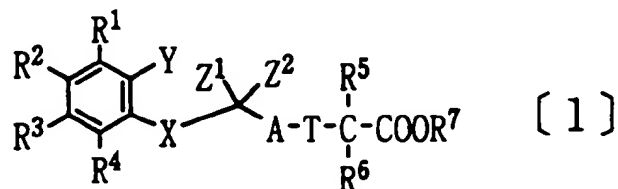
本発明化合物の優れたTC低下作用及びLp(a)低下作用が明らかである。また、本発明化合物は対照化合物と比較して、Lp(a)低下作用は同程度又はより強力であり、TC低下作用はより強いことが明かである。

#### 産業上の利用可能性

以上のように、本発明化合物は、優れたTC低下作用とLp(a)低下作用を併せ持ち、冠動脈疾患、脳梗塞、高脂血症及び動脈硬化症等の治療及び予防に有効である。

## 請 求 の 範 囲

1. 次の式〔1〕で表されるカルボン酸誘導体若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらのいずれかの溶媒和物。



式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ は同一又は異なって水素、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ又はアルコキシを表す。

$\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ は同一又は異なってアルキルを表す。

$\text{R}^7$ は水素又はアルキルを表す。

—X—は—O—又は—S—を表す。

Yは水素、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ又はアルコキシを表し、 $\text{Z}^1$ 及び $\text{Z}^2$ がそれぞれ水素を表すか又はY、 $\text{Z}^1$ 及び $\text{Z}^2$ が一緒になって—CH=を表す。

—A—は $>\text{CH}-\text{OH}$ 、 $>\text{C}=\text{O}$ 、 $>\text{CH}_2$ 、 $>\text{CH}-\text{OR}^8$ 又は $>\text{CH}-\text{OCOR}^9$ を表す。ここで、 $\text{R}^8$ はアルキルを表し、 $\text{R}^9$ はアルキル又はアリールを表す。

—T—（左の結合手はAへの結合を表す。以下同様）は、

—Q—、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Q}-$ 又は $-\text{Q}-\text{O}-$ を表し、

—Q—（左の結合手はA側への結合を表す。以下同様）は、

①— $(\text{CH}_2)_n-$ 、②— $(\text{CH}_2)_f-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_g-$

又は③— $(\text{CH}_2)_h-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_j-$ を表す。

nは1～15の整数を表し、f、g、h、jはそれぞれ0～13の整数を表す。ここで、f+gは0～13の整数とし、h+jは0～13の整数とする。

但し、 $R^2$ がヒドロキシであり、 $Y$ が水素であり、 $-X-$ が $-O-$ であり、 $Z^1$ 及び $Z^2$ が水素であり、 $-A-$ が $>CH_2$ であり、 $-T-$ が $-Q-$ であり、 $-Q-$ が $-(CH_2)_n-$ であり、 $n$ が1～8の整数である場合及び、

$R^2$ が水素、アルキル又はハロゲンであり、 $-X-$ が $-O-$ であり、 $Z^1$ 及び $Z^2$ が水素であり、 $-A-$ が $>CH_2$ であり、 $-T-$ が $-Q-$ であり、 $-Q-$ が $-(CH_2)_n-$ であり、 $n$ が1～4の整数である場合を除く。

2.  $-A-$ が $>CH-OH$ 、 $>C=O$ 、 $>CH-OR^8$ 又は $>CH-OCOR^9$ である請求項1記載のカルボン酸誘導体若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらのいずれかの溶媒和物。

3.  $-A-$ が $>CH_2$ 、 $>CH-OH$ 又は $>C=O$ であり、 $-X-$ が $-O-$ であり、 $Z^1$ 及び $Z^2$ が水素であり、 $-T-$ が $-Q-$ であり、 $-Q-$ が $-(CH_2)_n-$ であり、 $n$ が6～10であり、 $R^7$ が水素である請求項1記載のカルボン酸誘導体若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらのいずれかの溶媒和物。

4.  $-A-$ が $>CH-OH$ 又は $>C=O$ であり、 $-X-$ が $-O-$ であり、 $Z^1$ 及び $Z^2$ が水素であり、 $-T-$ が $-Q-$ であり、 $-Q-$ が $-(CH_2)_n-$ であり、 $n$ が6～10であり、 $R^7$ が水素である請求項1記載のカルボン酸誘導体若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらのいずれかの溶媒和物。

5.  $R^1 \sim R^4$ 及び $Y$ が水素、アルキル又はハロゲンであり、 $R^5$ 及び $R^6$ が共にメチルであり、 $-A-$ が $>CH_2$ 、 $>CH-OH$ 又は $>C=O$ であり、 $-X-$ が $-O-$ であり、 $Z^1$ 及び $Z^2$ が水素で

あり、 $-T-$ が $-Q-$ であり、 $-Q-$ が $-(CH_2)_n-$ であり、 $n$ が6～10であり、 $R^7$ が水素である請求項1記載のカルボン酸誘導体若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらのいずれかの溶媒和物。

6.  $R^1 \sim R^4$ 及び $Y$ が水素、アルキル又はハロゲンであり、 $R^5$ 及び $R^6$ が共にメチルであり、 $-A-$ が $>CH-OH$ 又は $>C=O$ であり、 $-X-$ が $-O-$ であり、 $Z^1$ 及び $Z^2$ が水素であり、 $-T-$ が $-Q-$ であり、 $-Q-$ が $-(CH_2)_n-$ であり、 $n$ が6～10であり、 $R^7$ が水素である請求項1記載のカルボン酸誘導体若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらのいずれかの溶媒和物。

7. 次の(1)～(9)の化合物からなる群より選択される請求項1記載のカルボン酸誘導体若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらのいずれかの溶媒和物。

(1) 10-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2,2-ジメチル-9-ヒドロキシデカン酸

(2) 11-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2,2-ジメチル-10-ヒドロキシウンデカン酸

(3) 12-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2,2-ジメチル-11-ヒドロキシドデカン酸

(4) 13-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2,2-ジメチル-12-ヒドロキシトリデカン酸

(5) 14-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2,2-ジメチル-13-ヒドロキシテトラデカン酸

(6) 12-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2,2-ジメ

チル-11-オキソドデカン酸

(7) 11-(4-クロロフェノキシ)-2,2-ジメチル-10-ヒドロキシウンデカン酸

(8) 12-(4-クロロフェノキシ)-2,2-ジメチル-11-ヒドロキシドデカン酸

(9) 13-(4-クロロフェノキシ)-2,2-ジメチル-12-ヒドロキシトリデカン酸

8. 請求項1～7記載の少なくとも一つの化合物を有効成分とする医薬組成物。

9. 請求項1～7記載の少なくとも一つの化合物を有効成分とする高コレステロール血症の予防又は治療用医薬組成物。

10. 請求項1～7記載の少なくとも一つの化合物を有効成分とする高Lp(a)血症の予防又は治療用医薬組成物。

11. 請求項1～7記載の少なくとも一つの化合物を有効成分とする動脈硬化症の予防又は治療用医薬組成物。

12. 請求項1～7記載の少なくとも一つの化合物を有効成分とする虚血性心疾患の予防又は治療用医薬組成物。

13. 請求項1～7記載の少なくとも一つの化合物を有効成分とする脳梗塞疾患の予防又は治療用医薬組成物。

14. 請求項1～7記載の少なくとも一つの化合物を有効成分とするPTCA術後の再狭窄の予防又は治療用医薬組成物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/03056

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C07C59/68, 59/84, 69/612, 323/51, C07D307/82, A61K31/19,  
31/215, 31/34

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C07C59/68, 59/84, 69/612, 323/51, C07D307/82, A61K31/19,  
31/215, 31/34

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	Proc. roy. Soc. Med., Vol. 69, 1976, Supplement 2, p. 3-5	1, 3, 5, 8 2, 4, 6, 7, 9-14
A	JP, 62-207236, A (Sankyo Co., Ltd.), September 11, 1987 (11. 09. 87) (Family: none)	1 - 14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

February 3, 1997 (03. 02. 97)

Date of mailing of the international search report

February 12, 1997 (12. 02. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 96/03056

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>1</sup> C 07 C 59/68, 59/84, 69/612, 323/51, C 07 D 307/82,  
A 61 K 31/19, 31/215, 31/34

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>1</sup> C 07 C 59/68, 59/84, 69/612, 323/51, C 07 D 307/82,  
A 61 K 31/19, 31/215, 31/34

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	Proc. roy. Soc. Med., Vol. 69, 1976, Supplement 2, p. 3-5	1, 3, 5, 8 2, 4, 6, 7, 9-14
A	J P. 62-207236, A (三共株式会社), 11. 9月, 1987 (11. 09. 87) (ファミリーなし)	1-14

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03. 02. 97

国際調査報告の発送日

12.02.1997

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

西川 和子

4 H

7419

印

電話番号 03-3581-1101 内線 3444